









AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
IM DR. VON HAUNER'SCHEN KINDERSPITAL

Direktor: Prof. Dr. K. Betke

MIKROFLORAVERÄNDERUNGEN UND INFEKTIONEN UNTER ISOLATION  
UND DEKONTAMINATION.

BEOBACHTUNG VON 15 KINDERN MIT HÄMATOLOGISCHEN ERKRAN-  
KUNGEN IM LAMINAR-FLOW-ISOLATOR.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Theil

aus München

1983

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der  
Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Belohradsky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH  
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

## INHALTSVERZEICHNIS

Mikrofloraveränderungen und Infektionen unter Isolation und Dekontamination.

Beobachtung von 15 Kindern mit hämatologischen Erkrankungen im Laminar-Flow-Isolator.

|                                             | Seite |
|---------------------------------------------|-------|
| 1. EINLEITUNG                               | 1     |
| 1.1. Die nosokomiale Infektion              | 2     |
| 1.1.1. Störungen der Infektionsabwehr       | 2     |
| 1.1.2. Mikrobiologische Besonderheiten      | 7     |
| 1.1.3. Infektionswege                       | 9     |
| 1.2. Maßnahmen der Infektionsprophylaxe     | 11    |
| 1.2.1. Isolationssysteme                    | 11    |
| 1.2.2. Dekontamination                      | 14    |
| 1.2.3. Supportive Therapie                  | 16    |
| 1.3. Therapie infektiöser Komplikationen    | 18    |
| 1.3.1. Kriterien der Antibiotikatherapie    | 19    |
| 1.3.2. Immuntherapie                        | 20    |
| 2. PATIENTEN UND METHODEN                   | 22    |
| 2.1. Patienten und hämatologische Therapie  | 22    |
| 2.2. Isolation und Dekontamination          | 25    |
| 2.3. Vorgehen bei Verdacht auf Infektion    | 28    |
| 3. ERGEBNISSE                               | 30    |
| 3.1. Ausmaß der Immunsuppression            | 30    |
| 3.2. Veränderungen der endogenen Mikroflora | 38    |
| 3.2.1. Haut                                 | 38    |
| 3.2.2. Nasopharynx                          | 42    |
| 3.2.3. Intestinaltrakt                      | 42    |
| 3.2.4. Urogenitaltrakt                      | 51    |
| 3.2.5. Resistenzentwicklung                 | 54    |
| 3.2.6. Qualität der Isolation               | 54    |

|                                                 |     |
|-------------------------------------------------|-----|
| 3.3. Infektionen                                | 57  |
| 3.3.1. Septikämien                              | 57  |
| 3.3.2. Andere Infektionen                       | 64  |
| 3.3.3. Fieber unbekannter Ursache (FUO)         | 66  |
| 4. DISKUSSION                                   | 69  |
| 4.1. Immunsuppression                           | 69  |
| 4.1.1. Diskussion eigener Ergebnisse            | 69  |
| 4.1.2. Immunsuppression und Infektion           | 74  |
| 4.2. Mikrofloraveränderungen                    | 77  |
| 4.2.1. Suppression der endogenen Mikroflora     | 77  |
| 4.2.2. Qualitative Veränderungen der Darmflora  | 81  |
| 4.2.3. Mikrofloraveränderungen und Infektionen  | 84  |
| 4.3. Infektionen                                | 85  |
| 4.3.1. Wirksamkeit prophylaktischer Maßnahmen   | 85  |
| 4.3.2. Wirksamkeit der antiinfektiösen Therapie | 92  |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG                              | 96  |
| 6. ANHANG                                       | 99  |
| 7. LITERATURVERZEICHNIS                         | 104 |

### Häufiger verwendete Abkürzungen:

|         |                                    |
|---------|------------------------------------|
| AA      | Aplastische Anämie                 |
| Abb.    | Abbildung                          |
| Ag      | Antigen                            |
| AK      | Antikörper                         |
| ALL     | Akute lymphoblastische Leukämie    |
| ANLL    | Akute nonlymphoblastische Leukämie |
| ATG     | Anti-T-Lymphocyten-Globulin        |
| CFC     | Continuous flow centrifuge         |
| CML     | Chronisch myeloische Leukämie      |
| CMV     | Cytomegalie-Virus                  |
| FL      | Filtrationsleukapherese            |
| FUO     | "Fever of unknown origin"          |
| GVHD    | "Graft-versus-host"-Krankheit      |
| GVN     | Gentamycin, Vancomycin, Nystatin   |
| HLA     | Human-leukocyte-antigen            |
| Ig      | Immunglobulin                      |
| KMT     | Knochenmarktransplantation         |
| KR      | Kolonisationsresistenz             |
| LFI     | Laminar-Flow-Isolator              |
| LI      | Life-island                        |
| MTX     | Methotrexat                        |
| RES     | Retikuloendotheliales System       |
| St.     | Staphylococcus                     |
| Str.    | Streptococcus                      |
| Tab.    | Tabelle                            |
| TMP/SMX | Trimethoprim/Sulfamethoxazol       |
| VZV     | Varizella-Zoster-Virus             |



MIKROFLORAVERÄNDERUNGEN UND INFEKTIONEN UNTER ISOLATION  
UND DEKONTAMINATION. BEOBSACHTUNG VON 15 KINDERN MIT  
HÄMATOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN IM LAMINAR-FLOW-ISOLATOR.

## 1. EINLEITUNG

In den letzten Jahren wurden Fortschritte in der Therapie hämatologischer Krankheiten gemacht. Mit aggressiverer Cytostatikatherapie ist bei einem großen Teil der Kinder mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) eine Heilung der Grundkrankheit möglich geworden (137). Auch die Prognose der ALL im Erwachsenenalter konnte so verbessert werden (103). Die allogene Knochenmarktransplantation (KMT) scheint bei aplastischer Anämie (AA), akuter nonlymphoblastischer Leukämie (ANLL), sowie der ALL nach dem ersten Rezidiv konventioneller Chemotherapie überlegen zu sein (26, 32, 92, 173, 174). Für den Therapieerfolg mitentscheidend ist, daß frühzeitig transplantiert wird, d.h. bei AA möglichst bevor Bluttransfusionen nötig werden, bei der ANLL bereits in der ersten Remission.

Diese neuen Therapiemöglichkeiten werden jedoch mit einer schweren, wenn auch passageren Immunsuppression erkauft. Die nun tatsächlich erzielbare Heilung wird durch therapeutisch schwer zu beeinflussende Infektionen gefährdet. Dieses Problem wird noch an Gewicht gewinnen, sollte sich die im frühen klinischen Stadium befindliche Transplantation von Knochenmark histoinkompatibler Spender als erfolgversprechend erweisen (18), oder wenn sich allgemein die Indikationen zur KMT erweitern würden (141).

Eine Infektion läuft in zwei Schritten ab: Der durch eingebrungene Mikroorganismen hervorgerufenen Schädigung (Cytolyse, Toxinbildung u.a.m.) und der Reaktion des befallenen Organismus. Bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen ist dieses Zusammenspiel von Wirtsorganismus und Mikroorganismen auf beiden Seiten charakteristisch verändert. Die Kenntnis dieser Veränderungen ist der Schlüssel zum Verständnis der Pathogenese der Infektionskrankheiten dieser

Patienten. Die Beeinflußbarkeit beider Faktoren (z.B. Supprimierung der Mikroflora, Förderung der Infektionsabwehr) ist aber auch die Grundlage von Infektionsprophylaxe und antiinfektiöser Therapie.

Diese Arbeit soll eine kritische Betrachtung solcher Bemühungen sein. Sie berichtet über 15 Patienten an der Universitätskinderklinik in München, bei denen, in dem Zeitraum von Juli 1977 bis Dezember 1980, versucht wurde, die Phase schwerer, therapieinduzierter Immunsuppression in einem Laminar-Flow-Isolator zu überbrücken.

### 1.1. Die nosokomiale Infektion

Unter nosokomialer Infektion versteht man die im Krankenhaus erworbene Infektion. Ihre klinische Bedeutung liegt in der zunehmenden Zahl von Patienten mit reduzierter Infektionsabwehr.

#### 1.1.1. Störungen der Infektionsabwehr

Eine wirksame Infektionsabwehr ist vom Zusammenspiel unspezifischer und spezifischer immunologischer Faktoren abhängig (s. Tab. I). Diese lassen sich funktionell zu drei Gruppen zusammenfassen: unspezifische Phagocytose, humorale und zelluläre Immunantwort.

Zur Phagocytose fähig sind Granulocyten, Monocyten und Makrophagen, sowie die organgebundenen Zellen des Retikuloendothelialen Systems (RES).

Der Beitrag der Granulocyten zur Infektionsabwehr hängt von mehreren Variablen ab: Sie müssen in genügender Zahl vorhanden sein, schnell zum Ort mikrobieller Invasion abwandern (Chemotaxis), Mikroorganismen phagocytieren und intrazellulär abtöten können. Die Phagocytose wird verbessert, wenn an die Oberfläche der Mikroorganismen spezifische Antikörper (AK) und/oder unspezifische Komplementfaktoren (C3b) gebunden sind: Opsonisierung (44, 132, 145).

Die Monocyten und Makrophagen (zusammengefaßt als mononukleäre Phagocyten) spielen darüber hinaus eine wichtige Rolle als unspezifische Effektorzellen der spezifischen zel-

lulären Immunantwort. Von den T-Lymphocyten produzierte Lymphokine aktivieren diese und erhöhen ihre Phagocytoseleistung (38, 124, 126). Die vorausgehende Phagocytose scheint aber auch umgekehrt wichtig zu sein für die spezifische Immunantwort auf Ag-Exposition. Man nimmt an, daß die mononukleären Phagocyten das phagocytiierte Material verändern und an Lymphocyten weitervermitteln, somit für die Ag-Erkennung gebraucht werden (124). Mononukleäre Phagocyten sind auch an der Regulation der spezifischen Immunantwort (sowohl hemmend als auch fördernd) beteiligt (118, 185).

Als eine wesentliche Aufgabe der Zellen des RES (Kupffer'scher Sternzellen, Alveolarmakrophagen u.a. organfixierter Makrophagen) wird die Entfernung von Mikroorganismen aus dem Blutstrom angesehen (64).

Phagocytische Immundefizienz prädisponiert zu Infektionen. Die häufigsten Infektionserreger bei Patienten mit isolierter Funktionsstörung der Granulocyten sind Staphylokokken, Enterobacteriaceae und Pilze (56).

B-Lymphocyten sind die Träger der humoralen Immunität. Sie reagieren auf Ag-Exposition mit der Proliferation eines Ag-spezifischen Zellklonus (klonale Selektion). Ein Teil dieser Zellen differenziert zu AK-produzierenden Plasmazellen aus.

Bei einem Teil von Mikroorganismen ist für die AK-Produktion die Kooperation von sogenannten Helfer-T-Lymphocyten erforderlich. Aufgabe der AK in der Abwehr von Infektionen ist es, Toxine zu neutralisieren und Mikroorganismen zu opsonisieren.

An Ag gebundene AK können aber auch das Komplementsystem aktivieren (klassischer Weg der Komplementaktivierung). Cytotoxische AK sind mit Hilfe der lytischen Faktoren des Komplementsystems (C5b-C9) in der Lage, Zellen auch ohne die Mitarbeit von Phagocyten zu zerstören. Der cytolytisch wirkende C5b-C9-Komplex kann von bestimmten bakteriellen Zellwand-Ag (Endotoxinen), jedoch auch ohne die Hilfe von AK aktiviert werden, woran u.a. auch das Plasmaprotein Properdin beteiligt ist: Properdinweg der Komplementaktivierung (3,124).

Tabelle I: Einige Träger der spezifischen und unspezifischen Infektionsabwehr und ihre Funktionen

| Substrat               | Funktion                                                                                                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Haut, Schleimhäute     | Barrierefunktion                                                                                         |
| Granulocyten           | Phagocytose, intrazelluläre Abtötung                                                                     |
| Monocyten, Makrophagen | Phagocytose, intrazelluläre Abtötung, Antigen-Präsentation, Regulation der spezifischen Infektionsabwehr |
| RES                    | Antigen-Clearance                                                                                        |
| Komplementsystem       | Opsonisierung, Cytolyse, Chemotaxis                                                                      |
| B-Lymphocyten          | Antikörperproduktion                                                                                     |
| IgG, IgM               | Opsonisierung, Cytolyse, Toxinbindung                                                                    |
| Sekretorisches IgA     | Verhinderung der Adhäsion von Bakterien an Schleimhäute                                                  |
| T-Lymphocyten          | Cytotoxische Effektorzellen, Regulation der spezifischen Infektionsabwehr, Lymphokinproduktion           |
| Lymphokine             | Aktivierung der unspezifischen Infektionsabwehr, antivirale Aktivität                                    |
| K-Zellen               | Cytotoxische Effektorzellen (antikörperabhängig)                                                         |
| NK-Zellen              | Cytotoxische Effektorzellen (nicht antikörperabhängig)                                                   |

Selektive Defekte der humoralen Immunantwort sind von Infektionen mit Pneumokokken, *Hämophilus influenzae*, Streptokokken u.a. begleitet (56, 115).

T-Lymphocyten sind die Träger der zellulären Immunität. Sie reagieren auf Ag-Exposition ähnlich den B-Lymphocyten mit Proliferation. Sie sezernieren eine Vielzahl von Lymphokinen unterschiedlicher Funktion. Ein Teil dieser Lymphokine dient der Aktivierung der unspezifischen Phagocyten (z.B. Migrations-Inhibitions-Faktor), sowie der Aktivierung der spezifischen Immunantwort (Interleukin 2). Andere können Ag-beladene Zellen zerstören (Lymphotoxine). Ebenfalls zu den Lymphokinen gehört das Interferon mit antiviraler Aktivität. T-Lymphocyten können sich jedoch auch in cytotoxische Effektorzellen umwandeln, die als fremd erkannte Zellen durch direkten Kontakt vernichten (124).

Zwei weitere Gruppen von cytotoxischen Effektorzellen sind bekannt, die vermutlich ebenfalls Lymphocyten darstellen, deren Zuordnung zum B-Zell- oder T-Zellsystem bisher jedoch nicht gelungen ist:

K-Zellen ('killer cells') können als fremd erkannte Zellen (z.B. virusinfizierte Zellen, Tumorzellen) in Anwesenheit von Ag-spezifischen AK lysieren (AK-abhängige zelluläre Cytotoxizität, 50, 154).

Im Gegensatz dazu entfalten sogenannte NK-Zellen ('natural killer cells') ihre cytotoxische Wirkung auch in Abwesenheit Ag-spezifischer AK. Sie werden durch Interferon in ihrer Aktivität reguliert (50, 74).

Patienten mit selektiv gestörter zellulärer Immunantwort sind besonders von Infektionen durch intrazellulär lebende Keime gefährdet. Solche Keime sind Mykobakterien, Pilze (*Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*), DNA-Viren (Herpesviren) und Protozoen (56, 115, 198).

Trotz des oben Gesagten, ist die Immunantwort nicht als ein lawinenartig ablaufender Prozeß sich gegenseitig verstärkender Faktoren zu verstehen. Starke AK-Produktion kann z.B. zur Unterdrückung der zellulären Immunität führen, wofür Suppressor-Makrophagen verantwortlich gemacht werden. T-Lymphocyten besitzen ebenfalls nicht nur eine Helferfunktion,

Die akuten Leukämien sind eine Gruppe von Krankheiten, deren wahrscheinlicher eine maligne Transformation der hämatopoetischen Vorläuferzellen zugrunde liegt. Es kommt zu einer Proliferationsstörung und veränderter Differenzierung des hämatopoetischen Zellklores. Fortgeschrittene akute Leukämien sind wegen der Verdrängung der normalen hämatopoetischen Vorläuferzellen durch funktionstüchtigen Neoplasien charakterisiert. Charakteristisch sind Patienten mit akuter Leukämie zeigen eine vermehrte hämatopoetische Migration in Entzündungsgebiete, hämatopoetische Proliferation und intrazelluläre Akkumulation von Myeloblasten (18, 20). Bei einem Teil der Patienten findet man auch eine verminderte zelluläre Immunabwehr (51, 52).

Radiotherapie und cytostatische Chemotherapie haben wegen ihrer ausgeprägten myelosuppressiven Wirkung auch eine Verminderung und Funktionsstörung der Lymphknoten zur Folge (2, 39, 51). Corticosteroidtherapie von einer quantitativen und qualitativen Funktionsstörung der Makrophagen begleitet. Corticosteroide führen auch zu einer Lymphopenie und hemmen die spezifische humorale und zelluläre Immunantwort (2, 39).

Das in der Prophylaxe der Graft-versus-host-Krankheit (GVH) angewandte Methotrexat (MTX) bewirkt ebenfalls eine Suppression spezifischer und unspezifischer Immunfunktionen (53).

Die Therapie mit Anti-T-Lymphocytenglobulin (ATG) hat einen Anstoß der zirkulierenden T-Lymphozyten zur Folge (39). Analog läßt sich mit der ATG-Spendermarktransplantation ein von T-Lymphocyten und T-Zell-Ag tragenden Vorläuferzellen befreites Transplantat herstellen (143).

Nicht zuletzt können auch Antibiotika hemmend in Infektions-immunologische Vorgänge eingreifen (61).

### 1.1.2. Mikrobiologische Besonderheiten

Während der akuten Phase hämatologischer Therapie und der ihr folgenden Reduzierung der Immunantwort spielen zellenmäßig die sogenannten obligat pathogenen Keime nur eine untergeordnete Rolle. Es dominieren Keime, die erst bei verminderter Infektionsabwehr zu Krankheitserregern werden, die sogenannten potentiell oder opportunistisch pathogenen Keime (s. Tab. II).

Bei cytostatisch behandelten Leukämiepatienten sind dies in erster Linie gramnegative Stäbchenbakterien, besonders *Escherichia coli*, Klebsiellen und *Pseudomonas aeruginosa*. Grampositive Kokken sind mit Ausnahme von *Staphylococcus aureus* selten beteiligt (22, 34). Ähnlich häufig wie diese sind Pilzinfektionen (überwiegend *Candida albicans*), während Anaerobier nur gering zur infektiösen Morbidität beitragen. Die häufigsten Virusinfektionen werden von Cytomegalie-Virus (CMV) und Varizella-Zoster-Virus (VZV) verursacht (22, 38). Als Erreger von Pneumonien kommen Keime wie *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus* und *Mucor* klinische Bedeutung (4, 38). Viele dieser potentiell pathogenen Keime gehören zur üblichen, körpereigenen (endogenen) Mikroflora. Diese endogene Mikroflora ist im Laufe eines Krankenhausaufenthaltes Veränderungen ausgesetzt. Es kommt zur Kolonisation mit 'Hospitalkeimen', die oft durch ein breites Resistenzspektrum gekennzeichnet sind. Nach spontaner Mutation und Reiselektion durch Antibiotika tragen interzellulär übertragbare DNA-Partikel (R-Faktoren) zum Resistenzproblem im Krankenhaus bei. Dazu gehören die oft Mehrfachresistenz kodierenden R-Faktoren, die sich weiter gramnegativen Bakterien auf paraxellulären Wege (v.a. Kon-

Tabelle II: Häufige Erreger nosokomialer Infektionen bei  
immunsupprimierten Patienten

---

Gramnegative Bakterien:

|                    |                            |
|--------------------|----------------------------|
| Enterobacteriaceae | Escherichia coli           |
|                    | Klebsiella pneumoniae      |
|                    | Proteus mirabilis/vulgaris |
|                    | Enterobacter aerogenes     |
|                    | Serratia marcescens        |
| Pseudomonaceae     | Pseudomonas aeruginosa     |

Grampositive Bakterien:

|                 |                               |
|-----------------|-------------------------------|
| Staphylokokken  | Staphylococcus aureus         |
|                 | Staphylococcus epidermidis    |
| Streptokokken   | Streptokokken der Gruppe D    |
|                 | Streptokokken der Gruppe B    |
|                 | Streptococcus viridans        |
| Corynebakterien | Corynebacterium pyogenes u.a. |

Pilze:

|               |                              |
|---------------|------------------------------|
| Hefen         | Candida albicans             |
|               | Cryptococcus neoformans      |
| Schimmelpilze | Aspergillus fumigatus/flavus |

Herpesviren:

Cytomegalievirus  
Varizella-Zoster-Virus  
Herpes simplex Virus

Protozoen:

Pneumocystis carinii<sup>1)</sup>

---

1) Die Zuordnung von Pneumocystis carinii zu den Protozoen ist umstritten. Ultrastrukturelle Verwandtschaftsbeziehungen zu den Hefen werden diskutiert (91).

gation) ausbreiten können. Die zwischen Staphylokokken über Phagentransduktion übertragbaren Gene, die die Information zur Produktion von  $\beta$ -Lactamasen enthalten, sind ebenfalls auf diesen R-Plasmiden lokalisiert (91). Monotherapie mit 'Breitbandantibiotika' fördert die Ausbreitung resistenter Keime (101). Keimreservoirire dieser 'Problemkeime' sind der Patient selbst, andere Patienten und das medizinische Personal. Als Infektionsquellen mit sogenannten Naßkeimen (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Serratia*) spielen vor allem Waschbecken, Wasserabflüsse, aber auch Luftbefeuchter und Klimaanlage, sowie Infusionslösungen eine Rolle (94), ebenso die zentrale Essensversorgung im Krankenhaus (153). Die Transfusion von Blutbestandteilen kann durch die Übertragung von Virusinfektionen (Hepatitis, Cytomegalie) kompliziert sein (191).

### 1.1.3. Infektionswege

Die Übertragung von Keimen erfolgt meist durch direkten Kontakt mit Menschen und kontaminierten Gegenständen, sowie hämatogen oder über den Luftweg. Bei der Transmission über den Luftweg dominieren die sekundären Luftkeime, d.h. von Personen oder kontaminierten Oberflächen abgelöste und aufgewirbelte Keime gegenüber den primären Luftkeimen, die z.B. aus der Klimaanlage stammen. Die Konzentration der sekundären Luftkeime erhöht sich deutlich bei Manipulationen am Patienten oder in seiner Umgebung (94). Infektionen, denen eine Übertragung mit dem Erreger vorausging, heißen exogene, Infektionen mit der eigenen Mikroflora endogene Infektionen.

Der Gastrointestinaltrakt ist eine wichtige Eintrittspforte bei Patienten mit reduzierter Infektionsabwehr (148, 198). Ein stark proliferierendes Gewebe, wie die Darmschleimhaut, zerfällt unter Strahlen- und Cytostatikatherapie. Schwere Mukosaschädigungen treten auch bei der GVHD als Komplikation der KMT auf (63). Die Schleimhautatrophie hat unter anderem auch eine verminderte Absonderung von sekretorischem IgA in das Darmlumen zur Folge, das von Plasmazellen in der Darmschleimhaut gebildet wird (16, 180, 182). Dieses sekre-

torische IgA bindet sich selektiv an potentiell invasive Darmbakterien und soll deren Eindringen verhindern (189). Treffen die eingedrungenen Keime auf atrophisiertes lymphatisches Gewebe in der Submukosa (Peyersche Plaques), erfolgt die infektiöse Ausbreitung über die Lymphbahnen in die Blutbahn, wo ein reduziertes Phagocytensystem nicht mehr in der Lage ist, die Mikroorganismen aus dem Blutstrom zu entfernen (182). Es kommt zur Organabsiedelung oder zur Sepsis.

Das Eindringen von Mikroorganismen über den Respirations-trakt erfolgt entweder über die Inhalation von Keimen (Transmission auf dem Luftweg) oder auf die Inhalation der Flora des Naso-Oropharynx. Da jedoch beim Gesunden trotz dieser Vorgänge die Luftwege distal des Larynx steril sind, muß bei der Infektion mit potentiell pathogenen Keimen eine Störung protektiver Mechanismen beteiligt sein. Hierzu gehören die gerichtete Aufwärtsbewegung des Flimmerepithels, aber auch andere unter 1.1.1. skizzierte Abwehrvorgänge (z.B. Alveolarmakrophagen, lokale Produktion von sekretorischem IgA).

Für die Flora des Intestinaltraktes bietet, bei reduzierter lokaler Abwehr, vor allem der Urogenitaltrakt die Möglichkeit zur Invasion. Bei immunsupprimierten Patienten kann sich aus einer Harnwegsinfektion eine Urosepsis entwickeln. Nicht zuletzt kann es auch zu einer iatrogenen Umgehung der körpereigenen Schutzmechanismen kommen. In diesem Zusammenhang zu nennen sind u.a. die Durchbrechung der natürlichen Barrierefunktion der Haut durch Venenkatheter und die Bahnung von aufsteigenden Harnwegsinfektionen durch Blasen-katheter (95). Hierin liegen auch die Probleme diagnostisch wertvoller Verfahren, wie der Lungenbiopsie oder der transtrachealen Aspiration (105).

## 1.2. Maßnahmen der Infektionsprophylaxe

Die Versuche, in die Auseinandersetzung zwischen Wirt und Mikroorganismen mit dem Ziel der Verhinderung von Infektionen einzugreifen, lassen sich unter drei Oberbegriffen zusammenfassen:

1. Die Installation wirkungsvoller Isolationssysteme zum Schutz des Patienten vor exogenen Infektionsquellen.
2. Die Kontrolle der endogenen Mikroflora durch gezielte und kontrollierte Gabe von Antibiotika und Antiseptika: Dekontamination.
3. Die Verbesserung der supportiven Therapie, d.h. in diesem Zusammenhang, der Wiederherstellung eingeschränkter infektionsimmunologischer Funktionen.

Mit Hilfe der in 1. und 2. genannten Maßnahmen wird ein sogenannter gnotobiotischer Zustand der Patientenmikroflora angestrebt. Darunter versteht man die mikrobielle Besiedelung durch eine gleichbleibende, selektionierte und bekannte Flora.

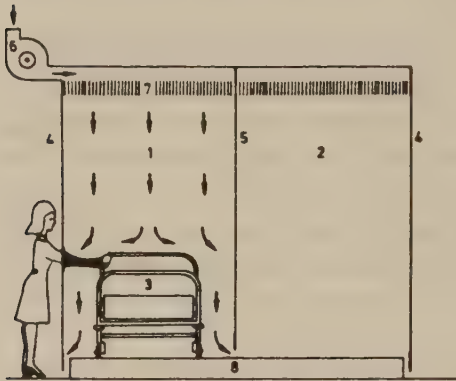
### 1.2.1. Isolationssysteme

Maßnahmen konventioneller Krankenhaushygiene sind die Desinfektion der Hände des Personals, das Tragen steriler Kleidung, einschließlich von Einmalhandschuhen, Mundschutz usw., sowie die Isolierung in Einzelzimmern und Oberflächendesinfektion ("reverse isolation"). Die Transmission auf dem Luftweg versucht man auszuschalten, indem man die Luftzufuhr über bakterien-dichte Hochleistungs-Schwebstoff- (HOSCH-) Filter erfolgen läßt, welche einen Durchlaßgrad von weniger als 0.01 % für Partikel mit einem Durchmesser zwischen 0.2 und 0.5  $\mu$ l haben (166). Solche Maßnahmen führen nur zu einer teilweisen, unbefriedigenden Reduzierung exogener Kontamination (177).

Als Konsequenz hieraus hat man versucht, zwischen Patient und der Mikroflora seiner Krankenhausumgebung möglichst unüberwindbare Barrieren zu errichten.

Abbildung 1: Bauelemente und Wirkprinzip eines Fallstrom-Laminar-Flow-Isolators

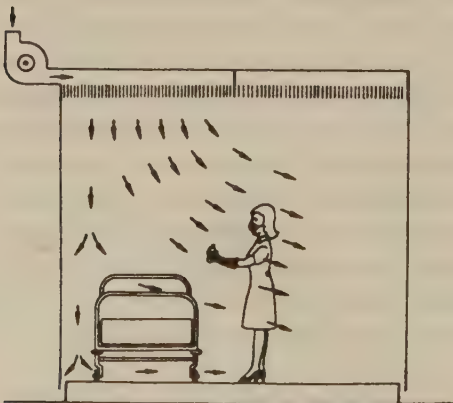
1. Betrieb als 'geschlossenes System':



- 1 = Hauptzelt
- 2 = Vorzelt
- 3 = Krankenbett
- 4 = transparente PVC-Seitenwände
- 5 = Trennvorhang zwischen Haupt- und Vorzelt
- 6 = Luftansaugung über Ventilator
- 7 = HOSCH-Filter
- 8 = Erhöhte Plattform mit Luftabflußkanälen

Der Zugang zum Patienten erfolgt über in die Seitenwände des Isolators eingeschweißte Handschuhe. Die laminare Verdrängungsströmung reduziert die Keimkonzentration der Luft.

2. Betrieb als 'offenes System':



Der Trennvorhang ist zur Seite geschoben. Der direkte Zugang zum Patienten ist möglich. Die auf den Patienten gerichtete laminare Verdrängungsströmung fließt in Richtung des Besuchers ab.

Ein geschlossenes System liegt den Plastikisolatoren zugrunde, im folgenden Life-Islands (LI) genannt (175). Der Patient liegt von der Umgebung abgeschlossen in einem Plastikzelt. Sterilisierte Nahrung und Gegenstände werden durch Schleusen in den Isolator gebracht. Manipulationen am Patienten können mittels in das Zelt eingearbeiteter Handschuhe durchgeführt werden, ohne daß das geschlossene System durchbrochen wird. Die Luftversorgung erfolgt über HOSCH-Filter, mit deren Hilfe ein im Vergleich zur Aussenwelt erhöhter Innendruck erzeugt wird, der die Invasion von Keimen durch die Schleusen oder durch Lecks verhindern soll.

Ein Nachteil der LI ist der erschwerte Zugang zum Patienten (140). Die Resterilisation der Einheit ohne die Isolation zu unterbrechen, ist nicht möglich. Als Folge können sich vom Patienten stammende, bzw. ins Innere des LI gedrungene Keime ungehindert ausbreiten. Zudem ist es bisher unbewiesen, daß - mit Ausnahme experimenteller Sterilhaltung von Tieren - ein Patient komplett dekontaminiert und über längere Zeit steril gehalten werden kann.

Laminar-Flow-Isolatoren (LFI) ermöglichen den direkten Zugang zum Patienten für Personal und Besucher (s. Abb. 1), sie sind somit ein offenes System (177, 182). Um Kontaminationen durch direkten Kontakt auszuschließen, sind auch hier die Maßnahmen konventioneller Antisepsis, wie z.B. das Tragen steriler Handschuhe unverzichtbar. Die Transmission auf dem Luftwege wird versucht durch kontinuierliche, parallele und laminäre (oder richtiger: turbulenzarme) Verdrängungsströmung zu verhindern, die in Richtung des Besuchers abfließt. In den ständigen Luftumlauf sind auch hier HOSCH-Filter geschaltet. Je nach den Anforderungen finden horizontale und vertikale Strömungsrichtungen (Fallstrom-, bzw. Querstromsysteme) Anwendung.

Über in die Plastikwände integrierte Handschuhe lassen sich LFI auch als geschlossene Systeme betreiben. Zwei voneinander abtrennbare Untereinheiten bieten die Möglichkeit, eine Untereinheit zu resterilisieren, während sich der Patient in der anderen aufhält.

### 1.2.2. Dekontamination

Unter Dekontamination versteht man den Versuch, die endogene Mikroflora möglichst vollständig oder gezielt partiell zu eliminieren. Den Intestinaltrakt dekontaminiert man durch orale Gabe von schwer resorbierbaren Antibiotika. Beim Oropharynx finden antibiotikahaltige oder bakterizide Spüllösungen oder Lutschtabletten Verwendung. Haut und Körperöffnungen werden mit bakteriziden Seifen und Lösungen desinfiziert (s. Seite 26).

Zum Verständnis der verschiedenen Dekontaminationskonzepte des Intestinaltraktes ist die Einführung des Begriffs der Kolonisationsresistenz (KR) hilfreich (180, 181, 182). Sie ist ein Maß für den Widerstand, der einer mikrobiellen Besiedelung im Intestinaltrakt entgegengebracht wird. Man weiß aus Tierversuchen, daß nach der Gabe von schwer resorbierbaren Antibiotika, aber auch nach systemischer Antibiotikatherapie nur eine geringe Zahl von Mikroorganismen ( $10^1$ - $10^2$  absolut) notwendig ist, um eine dauerhafte Kolonisation des Intestinaltraktes zu bewirken, während unter Normalbedingungen z.B. bei gramnegativen Stäbchen  $10^7$ - $10^9$  Keime dafür oral aufgenommen werden müssen.

An dieser KR hat die Anaerobierflora einen wesentlichen Anteil. Man nimmt an, daß diese mikrobielle Kolonisationskontrolle auf einen kompetitiven Antagonismus (128), aber auch auf unspezifischen protektiven Mechanismen, wie der Förderung der Darmperistaltik durch die Anaerobier basiert (181, 182). Die Anaerobierflora, die über 90 % der menschlichen Kolonflora ausmacht, wird als wenig invasiv angesehen, es sei denn, sie trifft auf präformierte Eintrittspforten (z.B. Anaerobierperitonitis in der Bauchchirurgie).

'Totale' Dekontamination erfordert die Anwendung von Antibiotikakombinationen, gegen die möglichst bei allen gängigen Besiedlern des Intestinum Empfindlichkeit besteht. Diesem Ideal nahe kommt die vor allem in den USA angewandte Kombination aus Gentamycin, Vancomycin und Nystatin (GVN). Diese Substanzen werden nur minimal resorbiert und besitzen zusammen eine primäre in-vitro-Wirksamkeit gegen die meisten in Frage kommenden Bakterien und Pilze.

In Europa wurde versucht, die 'totale' Dekontamination mit Kombinationen aus einem Aminoglykosid (Neomycin, Framycetin), einem Polypeptid-Antibiotikum (Colistin, Polymyxin B, Bacitracin), einem Antimykotikum (Amphotericin B, Nystatin) und evtl. zusätzlich einem schlechter resorbierbaren Cephalosporin (Cefazolin, Cefaloridin) sowie Modifikationen hiervon, zu erreichen.

Die Anwendung der 'totalen' Dekontamination bei KMT-Patienten ist von der Hoffnung begleitet, dadurch das Auftreten und den Verlauf der GVHD positiv zu beeinflussen, wie dies Tierversuche suggerieren (11, 78, 93).

Die reduzierte KR dekontaminierter Patienten erleichtert jedoch die Besiedelung und konkurrenzlose Ausbreitung von persistierenden resistenten oder exogen erworbenen Keimen. Ein anderes Problem ist es, therapeutisch wertvolle Substanzen, wie z.B. das Gentamycin, prophylaktisch einzusetzen und damit die Resistenzentwicklung gegen diese Substanz zu fördern.

Ein Ausweg aus dieser Situation könnte es sein, unter Erhaltung der KR möglichst selektiv die Keime aus der Mikroflora auszuschalten, die eine größere Rolle als Erreger von Infektionen in der jeweiligen Patientengruppe spielen (also z.B. bei akuter Leukämie: gramnegative Stäbchen, *St. aureus* und *C. albicans*). Die Schwierigkeit dieser selektiven Dekontamination liegt darin, antimikrobielle Wirkstoffe zu finden, die die Anaerobier weitgehend unbeeinflusst lassen. Solche KR-indifferenten Substanzen sind die Nalidixinsäure und Cotrimoxazol (=Trimethoprim + Sulfamethoxazol: TMP/SMX; 179). Da diese Substanzen schnell und vollständig resorbiert werden, müssen sie in höherer Dosierung als bei ihrer üblichen Anwendung (Harnwegsinfektionen) gegeben werden, um eine ausreichende Konzentration in den Faeces zu erzielen. Sie sind nicht wirksam gegen *Pseudomonaden* und *Proteus* spp., weshalb sie mit Neomycin, Polymyxin B oder Colistin kombiniert werden können (77), die jedoch niedriger dosiert werden müssen als bei 'totaler' Dekontamination. Die Kriterien einer KR-indifferenten Substanz werden von Amphotericin B und Nystatin hervorragend erfüllt (179).

Das in Cotrimoxazol enthaltene TMP hemmt auch die menschliche Tetrahydrofolsäure-Synthese. Da diese Substanz resorbiert wird, muß auf eine verzögerte Erholung des Knochenmarks nach myelosuppressiver Therapie bzw. nach KMT geachtet werden (5, 134).

### 1.2.3. Supportive Therapie

Unter den immuntherapeutischen Maßnahmen ist die Granulocytentransfusion am besten untersucht.

Granulocyten haben eine relativ kurze mittlere Verweildauer im Blut von sechs bis acht Stunden. Dies erklärt den hohen täglichen Granulocytenumsatz, der bei einem gesunden Erwachsenen bei ca.  $1 \times 10^{11}$  Zellen liegt (151) und bei schweren Infektionen um ein Mehrfaches ansteigt. Mit einer 500 ml Vollblutkonserve werden hingegen nur ca.  $2 \times 10^9$  Granulocyten übertragen. Granulocytenkonzentrate von  $0.5-4 \times 10^{10}$  Zellen (54, 68, 85) lassen sich jedoch mit Hilfe von Blutzellseparatoren (continuous flow centrifuge: CFC) und der Filtrationsleukapherese (FL) gewinnen. Beide Systeme werden über einen extrakorporalen veno-venösen Shunt in den Spenderkreislauf geschaltet, wo sie möglichst selektiv Granulocyten aus dem Blutstrom abscheiden.

Bei der CFC findet die Auftrennung der Blutbestandteile mittels Zentrifugieren statt. Die FL nutzt die Neigung von Granulocyten (und Monocyten) zur reversiblen Adhäsion an Nylonfasernetze aus (159). Mit Hilfe der FL lassen sich höhere Zellzahlen als mit der CFC gewinnen, die Granulocyten zeigen jedoch morphologische Veränderungen (52) und eine eingeschränkte in-vitro-Funktion (113).

Bei wiederholter Gabe von Granulocyten besteht die Gefahr, daß diese durch AK inaktiviert und zerstört werden (65, 104). Bei gezielter Spenderauswahl läßt sich diese Entwicklung verzögern. Am geeignetsten sind eineiige Zwillinge, gefolgt von Geschwistern, Eltern, anderen Verwandten und Fremdspendern (117). Das Schicksal der transfundierten Zellen hängt dabei von der Übereinstimmung im ABO- und HLA-System, sowie davon unabhängigen Granulocyten-Ag ab (25).

Bei KMT-Patienten in der Prätransplantationsphase hingegen dürfen, wenn die Transfusion von Blutzellen unvermeidbar ist, nur Fremdspender herangezogen werden, um eine Sensibilisierung gegen das Transplantat zu verhindern.

Über ein GVHD-ähnliches Krankheitsbild nach Granulocyten-transfusion bei stark immunsupprimierten Patienten wird berichtet (67, 150). Verantwortlich dafür wird das Angehen von mittransfundierte, immunkompetente Lymphocyten gemacht, die jedoch durch in-vitro-Bestrahlung des Konzentrats inaktiviert werden können.

Die Wirksamkeit der transfundierten Granulocyten hängt auch von der opsonisierenden und chemotaktischen Aktivität des Empfängerserums ab (84). Das bietet eine rationale Begründung für die Substitution fehlender humorale Abwehrstoffe, wie Immunglobulinen und Opsoninen.

Ebenfalls in den Rahmen passiver, prophylaktischer Immuntherapie gehört die Gabe von Hyperimmunseren. So konnte nach VZV-Exposition von immunsupprimierten Patienten mit Zoster-Immunplasma Inzidenz und Schwere der Varizellen deutlich vermindert werden (8).

Es fehlt auch nicht an Versuchen, die Infektionsabwehr pharmakologisch zu stimulieren. Lithiumcarbonat scheint einen fördernden Einfluß auf die Myelopoese (bes. Granulocyten, Monocyten) zu besitzen. Unter Lithiumcarbonat-Therapie fällt der Abfall der Leukocyten nach Cytostatika geringer aus, und es kommt zu einer schnelleren Rekonstitution des Knochenmarks (39, 108, 161).

Von der aktiven Immunisierung mit BCG verspricht man sich eine unspezifische Aktivierung der zellulären Immunantwort, dies kann jedoch bei Patienten mit schwerer, kombinierter Immundefizienz zu tödlichen Infektionen führen (111).

Diese Problematik muß auch bei Versuchen spezifischer, aktiver Immunisierung mit anderen Lebensimpfstoffen berücksichtigt werden (57). Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Substanzen, denen eine immunstimulierende Wirkung zugesprochen wird (Transfer-Faktor, Thymosin, Isoprinosin, Levamisol u.a.m.; 12).

### 1.3. Therapie infektiöser Komplikationen

Versagen die prophylaktischen Maßnahmen, ist wegen des foudroyanten Verlaufs von Infektionen bei Patienten mit stark reduzierter Infektionsabwehr frühzeitig mit der anti-infektiösen Therapie zu beginnen. Ob die Proliferation der Mikroorganismen erfolgreich verhindert wird, hängt u.a. davon ab, ob die Antibiotika in den ersten Stunden gegeben werden (118). Die Diagnose muß klinisch gestellt werden, da man i.d.R. nicht auf die Erregerisolierung warten kann. Die klinische Diagnostik ist dadurch erschwert, daß viele Symptome Ausdruck der Immunantwort auf die Infektion sind, folglich die Infektionszeichen zu Beginn diskret sind (115, 155, 156). So können agranulocytäre Patienten auf eine bakterielle Infektion natürlich nicht mit eitrigen Infiltraten oder einer Leukocytose reagieren. Bei gestörter humoraler Immunantwort kann der AK-Titeranstieg bei einer Virusinfektion ausbleiben (121).

Der Fieberanstieg ist jedoch auch bei Patienten mit schwerer Granulocytopenie nicht unterdrückt. Fieber und andere Manifestationen einer Infektion (z.B. disseminierte intravasale Gerinnung, septischer Schock) können Folge einer Endotoxämie sein, wie sie vor allem bei gramnegativer Sepsis beobachtet wird. Endotoxinwirkungen sind nicht von der Gegenwart von Granulocysten abhängig (27).

Der diagnostische Wert des Symptoms Fieber wird jedoch dadurch geschmälert, daß diese Patienten auf eine Vielzahl von nicht infektiösen Ursachen mit Fieber reagieren (Medikamentenfieber, Serumkrankheit auf Fremdeiweiß u.a.m.).

Bei granulocytopenischen Patienten sind in 30 bis 70 % der Fälle Infektionen die Ursache von Fieber (22, 73, 98, 120, 129).

Pizzo et al. (129) konnten zu Beginn einer fieberhaften Episode in 50 % der Fälle klinisch oder mikrobiologisch die Diagnose einer Infektion stellen. Der Rest der Episoden wurde als Fieber unbekannter Ursache (FUO) gewertet. Alle Patienten mit FUO wurden antibiotisch behandelt. Retrospektiv wurde bei der Hälfte dieser Episoden mit FUO aufgrund folgender

Kriterien eine Infektion als wahrscheinliche Ursache des Fiebers gefunden:

1. Die Patienten entfieberten unter der antiinfektiösen Therapie.
2. Bei weiterbestehender Granulocytopenie kam es nach Absetzen der Antibiotika zum Wiederaufsteigen des Fiebers oder anderen Symptomen einer Infektion.

Sichere Kriterien, infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen von Episoden mit FUO zu unterscheiden, fanden sich nicht. Dies rechtfertigt es, fiebernde Patienten mit schwerer Granulocytopenie auch in Abwesenheit weiterer Symptome antibiotisch zu behandeln.

### 1.3.1. Kriterien der Antibiotikatherapie

Die i.a. 'blinde' Primärtherapie muß folgende Ansprüche erfüllen: Sie muß in-vitro wirksam gegen möglichst alle üblichen Erreger der jeweiligen Patientengruppe sein. Um jedoch auch in vivo zu wirken, müssen pharmakologische Eigenschaften (z.B. die Gewebegängigkeit) der Substanz berücksichtigt werden. Die übliche Primärtherapie bei granulocytopenischen, immunsupprimierten Patienten besteht derzeit aus der Kombination aus einem Aminoglykosid (z.B. Gentamycin) plus einem Cephalosporin und/oder einem synthetischen Penicillin (28, 100, 105, 106, 116). Die Kombination Aminoglykosid und  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum besitzt neben dem erweiterten Wirkungsspektrum auch eine synergistische Wirkung gegen verschiedene Erreger (110). Diese Primärtherapie ist jedoch unwirksam gegen die bei diesen Patienten nicht seltenen Erreger von Infektionen wie Pilze und *Pneumocystis carinii*.

Die Auswahl des speziellen Präparates hängt von klinischen (z.B. dem Ort der Infektion) und bakteriologischen (Kenntnis der Mikroflora des Patienten) Gesichtspunkten ab. Bei Infektionen der Haut wird man trotz des Erregerwechsels dieser Patienten primär ein auch gegen Staphylokokken wirkendes Cephalosporin (z.B. Cefamandol) auswählen. Bei bekannter Kolonisation mit *Ps. aeruginosa* wird man sich für die Kombination aus Tobramycin (139) und Azlocillin und/

oder einem pseudomonaswirksamen Cephalosporin (z.B. Cefsulodin, Ceftaxidim) entscheiden (46, 100, 107, 110, 112, 195). Gelingt der Erregernachweis, wird die Therapie nach dem Antibiotogramm ausgerichtet.

Was zu tun ist, gelingt der Erregernachweis nicht und führt die Primärtherapie zu keiner Verbesserung, ist umstritten. Führt man die Therapie weiter, kann es zu Superinfektionen durch resistente Erreger kommen (69, 96). Eine Konsequenz hieraus ist, die Therapie auszusetzen und damit die Chance, doch noch den Erreger zu isolieren, zu verbessern. Ein solches Vorgehen bei persistierender Granulocytopenie und Fieber führt jedoch bei einem hohen Prozentsatz der Patienten zum Vollbild einer Sepsis (60). Eine andere Möglichkeit ist, die Therapie zu modifizieren, d.h. andere Erreger, in erster Linie Pilze, in Betracht zu ziehen. Systemisch applizierbare Antimykotika der ersten Wahl sind Amphotericin B und 5-Fluorcytosin, wobei die Kombination dieser Substanzen einer Monotherapie überlegen zu sein scheint (10). Therapieversager sind auch eine Domäne alternativer immuntherapeutischer Maßnahmen, wie z.B. der therapeutischen Granulocytentransfusion.

### 1.3.2. Immuntherapie

Der Erfolg antimikrobieller Chemotherapie hängt wesentlich von der Wiederherstellung der Abwehrsysteme ab, z.B. dem Anstieg der Granulozyten (60, 83, 106, 107). Die Substitution fehlender Faktoren erscheint deshalb sinnvoll.

Als therapeutisch nützlich haben sich die Granulocytentransfusion sowie die Gabe von Immunglobulinen, Hyperimmuseren und Frischplasma erwiesen (12).

Zu den Maßnahmen mit mehr oder weniger experimentellem Charakter gehören die Gabe von Lymphokinen (Transfer-Faktor, Interferon), die Stimulation der Helfer-T-Lymphocyten oder die Elimination von Suppressor-T-Lymphocyten (Cyclophosphamid, 118).

Aktive Immunisierung bei bereits eingetretener Infektion scheint bei stark immunsupprimierten Patienten u.a. deshalb wenig erfolgversprechend, da hierfür ja das Vorhandensein

eines funktionsfähigen Immunsystems notwendig ist. Über den Einsatz unspezifischer Immunadjuvantien, z.B. Lithiumcarbonat, siehe 1.2.3.

In Tabelle III sind immuntherapeutische Maßnahmen von nachgewiesenem Nutzen und von experimentellem Charakter zusammengefaßt.

Tabelle III: Immuntherapeutische Maßnahmen und ihr Wirkungsmechanismus bei Infektionen (nach B. H. Belohradsky, 12)

| Behandlungsmaßnahme                 | Wirkprinzip                                                |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <u>1. Therapieeffekt erwiesen:</u>  |                                                            |
| Immunglobuline                      | Antikörpersubstitution                                     |
| Hyperimmunseren                     | Opsonisation, Neutralisation                               |
| Frischplasma                        | Antikörper, Opsonine                                       |
| Granulocytentransfusionen           | Substitution, Phagocytose                                  |
| Impfungen                           | Antikörperbildung                                          |
| Chemotherapie                       | Antigen-Reduktion                                          |
| Knochenmarktransplantation          | Rekonstitution der Hämpoese                                |
| <u>2. In klinischer Erprobung:</u>  |                                                            |
| Thymushormone                       | T-Zell-Regulation                                          |
| Lymphokine                          | unspezifische (?) Stimulation                              |
| Immunadjuvantien                    | unspezifische Stimulation                                  |
| IgM-angereichertes Serum            | Opsonine                                                   |
| "Opsonin-Konzentrate"               | Opsonine                                                   |
| Gnotobiotik                         | Isolation, Dekontamination<br>Keimreduktion und -selektion |
| <u>3. In Entwicklung:</u>           |                                                            |
| Endotoxin-Neutralisation            | Schockbekämpfung                                           |
| T-Zell-Helfer-Stimulation           | Antikörperregulation                                       |
| Plasmapherese                       | Elimination von Immunkomplexen                             |
| Antibiotika + Immunglobuline        | Synergismus                                                |
| Impfungen gegen nosokomiale Erreger | Antikörperbildung                                          |

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

### 2.1. Patienten und hämatologische Therapie

Seit Sommer 1977 verfügt die Kinderklinik der Universität München über einen Laminar-Flow-Isolator. Von den 16 Patienten, die bis Dezember 1980 (Abschluß der vorliegenden Arbeit) in diesem Isolator behandelt wurden, soll über 15 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen berichtet werden (s. Tab. IV). Ein Patient mit metastasiertem Neuroblastom erscheint im folgenden nicht.

Neun Patienten unterzogen sich einer KMT. Bei den Leukämiepatienten wurde eine Transplantation in Remission angestrebt. Die der KMT vorausgehende Konditionierung hat zwei Ziele, die Verhinderung der Transplantatabstoßung und bei akuter Leukämie eine aggressivere Therapie der Grundkrankheit, als dies bei konventioneller Therapie möglich wäre. Entsprechend intensiver ist die Konditionierung bei diesen Patienten (s. Tab. V).

Die 1000 rad Ganzkörperbestrahlung wurde außer Haus mit einer Kobalt<sup>60</sup>-Doppelbestrahlungsanlage (Gammabeam 150 C) bei der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung durchgeführt. Als Spender wurden bei allen allogenen KMT ausschließlich histokompatible Geschwister berücksichtigt, d.h. bei denen Identität im HLA-System (soweit bestimmbar) bestand und deren Lymphocyten in der MLC (mixed lymphocyte culture) gegen Empfängerlymphocyten nicht reagierten. Auf Übereinstimmung im Geschlecht konnte nicht geachtet werden. In einem Fall (Patient 9) bestand ABO-Inkompatibilität. Bei autologer KMT (123) wurde das Knochenmark von den Patienten selber in hämatologischer Vollremission gewonnen, entsprechend den Ergebnissen der immunologischen Zellmarkerbestimmungen (171) mit spezifischen Anti-Leukämieseren (anti-cALL-IgG) inkubiert und kryokonserviert.

Das Knochenmark wurde dem Spender aus dem Beckenkamm entnommen, von Fett und Erythrocyten gereinigt und bei allogenen Spender mit mehrfach absorbiertem, cytotoxischem ATG zur GVHD-Prophylaxe inkubiert (143). Die so gewonnene Zellsuspension verschiedener Zellzahl (s. Tab. IV) wurde dem Empfänger intravenös appliziert.

Tabelle IV: Angaben zu den Patienten

| Patient | Alter | Geschlecht | Diagnose          | Therapie          | Zellzahl/kg<br>Körpergewicht |
|---------|-------|------------|-------------------|-------------------|------------------------------|
| 1       | 14    | m          | AA                | ATG               | ---                          |
| 2       | 15    | w          | AA                | ATG/KMT           | $3.0 \times 10^8$            |
| 3       | 11    | w          | ALL <sup>3)</sup> | KMT               | $3.4 \times 10^8$            |
| 4       | 15    | w          | AA <sup>5)</sup>  | ATG               | ---                          |
| 5       | 10    | m          | AA                | ATG               | ---                          |
| 6       | 7     | m          | ANLL              | CYT               | ---                          |
| 7       | 7     | m          | ALL <sup>1)</sup> | CYT               | ---                          |
| 8       | 16    | m          | ALL <sup>2)</sup> | CYT               | ---                          |
| 9       | 8     | w          | ALL <sup>2)</sup> | KMT               | $6.0 \times 10^8$            |
| 10      | 14    | m          | ALL <sup>2)</sup> | KMT               | $6.0 \times 10^8$            |
| 11      | 8     | m          | ALL <sup>2)</sup> | KMT <sup>a)</sup> | $3.7 \times 10^8$            |
| 12      | 7     | w          | ALL <sup>2)</sup> | KMT <sup>a)</sup> | $1.9 \times 10^8$            |
| 13      | 17    | m          | ALL <sup>2)</sup> | KMT               | $4.8 \times 10^8$            |
| 14      | 15    | m          | ALL <sup>1)</sup> | KMT               | $7.6 \times 10^8$            |
| 15      | 18    | w          | ALL <sup>4)</sup> | KMT               | $5.1 \times 10^8$            |

m = männlich

w = weiblich

AA = aplastische Anämie

ALL = akute nonlymphoblastische Leukämie

CYT = Cytostatika

ATG = Anti-T-Lymphocytenglobulin

KMT = Knochenmarktransplantation

a) = autologe KMT

1) = 1. Rezidiv

2) = 2. Rezidiv

3) = 3. Rezidiv

4) = 4. Rezidiv

5) = Typ Blackfan-Diamond

Tabelle V: Konditionierung zur KMT bei aplastischer Anämie und akuter lymphoblastischer Leukämie

| Diagnose | Therapie | Dosierung  | Zeitlicher Ablauf     |
|----------|----------|------------|-----------------------|
| AA       | CY       | 50 mg/kg   | -4; -3; -2; -1        |
| <hr/>    |          |            |                       |
| ALL      | BCNU     | 200 mg/kg  | -13; -12              |
|          | ARA-C    | 200 mg/kg  | -12; -11; -10; -9; -8 |
|          | CY       | 1800 mg/kg | -7; -6                |
|          | ↓        | 1000 rad   | -1                    |

CY = Cyclophosphamid

BCNU = Carmustin

ARA-C = Cytosin Arabinosid

↓ = Ganzkörperbestrahlung

-x = x. Tag vor KMT

Um die Zellzahl übertragener myelopoetischer Stammzellen zu erhöhen, wurden Patient 2 am vierten Tag nach KMT 30 ml sogenannter buffy-coat-Zellen, Stammzellen enthaltende Zellkonzentrate aus dem peripheren Blut des Spenders, transfundiert (162).

Als GVHD-Prophylaxe erhielten die allogenen transplantierten Patienten an den Tagen 1, 3, 6, 11 und 18 nach KMT 15 mg/m<sup>2</sup> und wöchentlich bis zum Tag 102 nach KMT 10 mg/m<sup>2</sup> Methotrexat (MTX).

Patient 6 wurde zur cytostatischen Remissionsinduktionstherapie aufgenommen, die bei der ANLL intensiver verläuft. Im LFI erhielt er Vincristin (VCR, in einer Gesamtdosis von 4.5 mg), ARA-C (1300 mg), Doxorubicin (DXR, 150 mg) und Prednisolon (480 mg). Zusätzlich wurden prophylaktisch MTX (12.5 mg) und ARA-C (120 mg) intrathekal verabreicht.

Bei Patient 7 kam es im Verlauf der Cytostatikatherapie zu einer aplastischen Krise, so daß die Therapie im LFI fort-

gesetzt wurde. Die Therapie im LFI bestand aus VCR (4.2 mg), ARA-C (600 mg), CY (900 mg) und Fluocortolon (710 mg). Patient 8 wurde nach eingeleiteter Remissionstherapie zur hämatologischen Intensivphase in den LFI eingeschleust. Dort erhielt er MTX (1540 mg) mit anschließender Gabe von Folsäure als Antidot.

Die Patienten mit AA wurden mit ATG-Kaninchenserum behandelt, wobei 300 ml ATG-Serum an fünf oder sechs Tagen transfundiert wurden. Diese Therapie richtet sich gegen suppressorische Knochenmarks-T-Lymphocyten, von denen vermutet wird, bei bestimmten autoimmunbedingten AA die Reifung der myelopoetischen Stammzellen zu unterdrücken (158).

Das Ausmaß der Immunsuppression der Patienten versuchte man durch möglichst tägliche Bestimmung der Leukocytenzahl im Blut (bei Leukocytenzahlen über 1000/ $\mu$ l einschließlich des Differentialblutbildes) und allerdings unregelmäßiger Bestimmung der Serum-Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) zu quantifizieren. Eine Differenzierung der Lymphocyten z.B. in Helfer- und Suppressor-Zellen wurde nicht durchgeführt.

## 2.2. Isolation und Dekontamination

Die Isolation der Patienten erfolgte in einem Fallstrom-LFI vom Typ Gelman IP 1000. Er besteht aus zwei voneinander durch einen PVC-Vorhang abtrennbaren Untereinheiten: Vorzelt und Hauptzelt. Die Einschleusung in den Isolator erfolgte nach vorherigem Bad mit Povidon-Jod, eingehüllt in sterile Kleidung. Vor der Einschleusung in das Hauptzelt mit dem Krankenbett mußte diese im Vorzelt gewechselt werden.

Der Isolator wurde i.d.R. als 'offenes' System betrieben. Bei Patienten, die eine Ganzkörperbestrahlung erhielten, mußte die Isolation unter Einhaltung konventioneller Antisepsis unterbrochen werden.

Alle Gegenstände (einschließlich der Nahrung), die in den LFI gebracht wurden, waren vorher im Autoclavan sterilisiert worden.

Die Qualität der Isolation wurde durch regelmäßige Luftkeimbestimmungen und Kontaktkulturen im LFI kontrolliert.

Die Dekontamination erfolgte auch nach klinischen Gesichtspunkten (z.B. Verträglichkeit) und den Ergebnissen der bakteriologischen Mikroflorakontrollen.

Zur Dekontamination des Intestinaltrakts erhielten alle Patienten Amphotericin B oder Nystatin (Dosierung nach Körpergewicht und Bakteriologie zwischen  $8 \times 1 \text{ ml}$  und  $8 \times 8 \text{ ml/d}$ ). Bei Patient 1 wurde keine zusätzliche Dekontamination des Intestinums durchgeführt. Bei den übrigen Patienten kamen verschiedene Antibiotikakombinationen zur Anwendung (s. Tab. VI). Die prophylaktischen Antibiotika wurden, verglichen mit anderen Untersuchungen, in niedriger Dosierung gegeben. Die deshalb zu erwartende nur mäßige Reduzierung der KR wurde jedoch nicht durch quantitative Anaerobierbestimmungen des Stuhl kontrolliert.

Zur Mundsoorprophylaxe wurden Amphotericin B bzw. Natamycin gegeben ( $4 \times 1$  Lutschtablette/d). Zusätzliche Maßnahmen zur Dekontamination des Oropharynx beschränkten sich auf die tägliche Mundpflege mit Povidon-Jod.

Zur Dekontamination der Haut einschließlich der Körperöffnungen wurden die Patienten täglich zweimal mit Povidon-Jod-Lösung gewaschen.

Alle Patienten erhielten TMP/SMX als *Pneumocystis carinii*-Prophylaxe. Wegen der möglichen Interferenz mit der Rekonstitution des Knochenmarks wurde es nach den Empfehlungen der Hämatologen dosiert.

Die bakteriologische Kontrolle der Mikroflora wurde unmittelbar vor der Einschleusung in den LFI begonnen. Zu diesem Zeitpunkt wurden Abstriche von Rachen, Nase, Genitale, Anus und der Haut (Axilla, Leiste, Nabel, Haaransatz und Rücken) genommen und Kulturen angelegt. Auch Stuhl und Urin (i.A. Mittelstrahlurin) wurden bakteriologisch untersucht. Im LFI fanden die Kontrollen zweimal in der Woche statt, bei der Haut beschränkte man sich auf Abstriche vom Rücken und den Einstichstellen der Infusionssysteme. Die Mikrofloraanalyse geschah unter aeroben Bedingungen.

Gezielt wurden Antibiogramme der identifizierten Keime erstellt, auf eine Biotypisierung der einzelnen Stämme wurde jedoch verzichtet.

Tabelle 11: Durchführung der oralen Dekontamination

| Patienten                | Antibiotika                                                                                   | Dosierung/Tag                                     |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 5;6;8;10;11;<br>12;13;14 | Colistin<br>Neomycin                                                                          | 100 000 E/kg<br>30 mg/kg                          |
| 4;15                     | Colistin<br>Neomycin<br>Cefalexin                                                             | 3 Mill. E<br>30 mg/kg<br>80 mg/kg                 |
| 7                        | Colistin<br>Neomycin<br>Cefalexin<br>Polymyxin B                                              | 3 Mill. E.<br>300 mg<br>80 mg/kg<br>300 mg        |
| 3                        | Colistin <sup>1)</sup><br>Cefalexin <sup>1)</sup><br>Polymyxin B <sup>1)</sup><br>Amoxicillin | 3 Mill. E<br>80 mg/kg<br>300 mg<br>3600 mg        |
| 2                        | Colistin<br>Paromomycin/Neomycin<br>Gentamycin<br>Phenoxymethylpenicillin                     | 1.5 Mill. E<br>30 mg/kg<br>320 mg<br>4.8 Mill. E. |

<sup>1)</sup> Zwei Tage vor der Ganzkörperbestrahlung Dosisreduktion auf die Hälfte, wegen der Schädigung der Darmschleimhaut durch Cytostatika und Bestrahlung (Gefahr der gesteigerten Medikamentenresorption).

Vor der Entlassung wurde eine bakterielle Rekontamination des Intestinaltractes, mit der oralen Gabe von sogenanntem "CAF-Granulat" (anaerobic human donor flora, 176) durchgeführt. Diese Anaerobierflora wurde an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Ihr Angen im Intestinum wurde mit dem Erscheinen grampositiver 'Halbmonde' im Grampräparat

der Stuhlflora kontrolliert. Ein Tag vor der Rekontamination wurden alle Antibiotika (außer den Antimykotika) abgesetzt.

### 2.3. Vorgehen bei Verdacht auf Infektion

Das Kriterium für den Beginn einer antiinfektiösen Therapie war der klinische Verdacht. Fieber allein rechtfertigte den Verdacht nicht ausreichend, wenn sich ein klarer zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Fieber und nicht-infektiösen Ursachen dafür herstellen ließ. Die übliche klinische Infektions-Lokalisationssuche sollte hier weiterhelfen.

Zur klinischen Verdachtsdiagnose einer systemischen Infektion wurden unspezifische Symptome wie (neben dem Fieber) eine akute Reduzierung des Allgemeinzustandes zu Hilfe genommen. Vor Beginn der Therapie wurden bei Verdacht auf systemische Infektion Blutkulturen (aerob und anaerob) angelegt.

Ein starres Therapieschema existierte nicht, es galten jedoch die in 1.3.1. skizzierten Grundsätze. Bei Sepsisverdacht war die häufigste Primärtherapie die Kombination aus Amikacin und Cefamandol, die jedoch nach klinischen und bakteriologischen Aspekten variiert wurde.

Der Einsatz immuntherapeutischer Maßnahmen beschränkte sich auf die Transfusion von Granulocyten, AK- (IgG-haltig) und Serumeiweißkonzentraten (AK- und komplementhaltig) sowie von Vollblut. Entsprechend ihrem z.T. noch experimentellen Charakter ließen sich die Indikationen zu ihrem Einsatz nicht zahlenmäßig (z.B. bestimmte Granulocytenzahl) ausdrücken. Sie kamen zur Anwendung bei fehlendem Ansprechen auf Antibiotikatherapie und/oder bei Verminderung der entsprechenden Faktoren der Infektionsabwehr.

Zur Gewinnung der Granulocytenkonzentrate wurden nur ABO-kompatible Spender herangezogen. Bei KMT-Patienten kamen in erster Linie Eltern und Geschwister in Frage. Eine HLA-Typisierung von Fremd Spendern wurde nicht durchgeführt. KMT-Patienten erhielten nur in der post-Transplantationsphase Granulocytentransfusionen.

Die Aufbereitung der Granulocytenkonzentrate erfolgte bei

verwandten Spendern über den hauseigenen Zellseparator (CFC), in den anderen Fällen über Blutbanken. Nach KMT wurden ausschließlich mit 2000 rad bestrahlte Granulocytenkonzentrate (u.a. Blutzellkonzentrate) übertragen. Bei allen KMT-Patienten (außer Patient 2) wurde vor Einschleusung in den LFI ein zentraler 'Haut-Tunnel'-Venenkatheter (79) gelegt, der für die Dauer der Isolation liegen blieb und über den die gesamte Infusionstherapie und die Blutentnahmen erfolgten. Bei den anderen Patienten geschah dies über Infusionssysteme, die nur für die Dauer der therapeutischen Maßnahmen liegen blieben.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Ausmaß der Immunsuppression

Tabelle VII gibt Auskunft über die Dauer der leukopenischen Phasen in der sterilen Einheit. Differenziert nach den verschiedenen therapeutischen Maßnahmen ergibt sich folgendes: Die durchschnittliche Dauer der Leukopenie mit Leukocytenzahlen  $<1000/\mu\text{l}$  war bei der ATG-Gruppe 8, den cytostatisch behandelten Patienten 21 und bei den Knochenmarktransplantierten 28 Tage, d.h. die stärkste Verringerung der Leukocyten im Blut findet sich bei der KMT-Gruppe, die geringste Reduzierung bei den mit ATG behandelten Kindern. Deutlicher wird diese Tendenz, betrachtet man die Phasen mit Leukocytenzahlen  $<200/\mu\text{l}$ . Sie dauerten durchschnittlich bei der ATG-Gruppe 0.3 Tage, 0.7 Tage bei der cytostatisch behandelten Gruppe und 13 Tage bei der KMT-Gruppe. Die längste leukopenische Phase durchlief Patient 2, der sich hintereinander der ATG-Therapie und einer KMT unterzog.

Bei allen Patienten der ALL/KMT-Gruppe ergaben sich vorübergehend nicht mehr meßbare Leukocytenkonzentrationen ( $0/\mu\text{l}$ ). Die zeitliche Verknüpfung von hämatologischer Therapie und Leukopenie bei KMT ist in Abbildung 2 am Beispiel von Patient 3 dargestellt. Der Abfall der Leukocyten auf 0 geschah demnach bereits in der Phase cytostatischer Konditionierung, noch vor der Ganzkörperbestrahlung. Dem Angehen des Transplantats, gemessen am Wiedererscheinen der Retikuloocyten im peripheren Blut, folgt ohne Verzögerung auch der Anstieg der Leukocyten.

Leukocytenzahlen über  $1000/\mu\text{l}$  werden im Durchschnitt erstmalig wieder am 20. Tag nach KMT erreicht. Diese leukopenische post-Transplantationsphase wurde auch durch die Transplantation von Spendermark höherer Zellzahl nicht verkürzt.

Die beiden Patienten (Patienten 2 und 11), die 56 und 7 Tage nach KMT an einer Sepsis starben, erreichten weder Granuloocyten- noch Lymphocytenzahlen über  $1000/\mu\text{l}$ .

Tabelle VII: Dauer der leukopenischen Phasen in Abhängigkeit von der hämatologischen Therapie

| Patient | Diagnose | Tage im Zelt      | Tage mit Leukocytenzahl <1000/ $\mu$ l | Leukocytenzahl <200/ $\mu$ l | Therapie |
|---------|----------|-------------------|----------------------------------------|------------------------------|----------|
| 1       | AA       | 31                | 11                                     | 0                            | ATG      |
| 4       | AA       | 26                | 0                                      | 0                            |          |
| 5       | AA       | 47                | 18                                     | 1                            |          |
| 6       | ANLL     | 33                | 13                                     | 0                            | CYT      |
| 7       | ALL      | 32                | 26                                     | 2                            |          |
| 8       | ALL      | 28                | 25                                     | 0                            |          |
| 3       | ALL      | 59                | 32                                     | 18                           | KMT      |
| 9       | ALL      | 45                | 28                                     | 14                           |          |
| 10      | ALL      | 46                | 21                                     | 15                           |          |
| 11      | ALL      | 22 <sup>1)</sup>  | 17                                     | 8                            |          |
| 12      | ALL      | 63                | 27                                     | 10                           |          |
| 13      | ALL      | 54                | 38                                     | 13                           |          |
| 14      | ALL      | 47                | 28                                     | 12                           |          |
| 15      | ALL      | 43                | 34                                     | 13                           |          |
| 2       | AA       | 120 <sup>2)</sup> | 105                                    | 28                           | ATG/KMT  |

An Tagen, an denen die Leukocytenkonzentration nicht bestimmt wurde, gilt der zuletzt bestimmte Wert.

- 1) Am 7. Tag nach KMT im Isolator gestorben (Str. viridans-Sepsis)
- 2) 55 Tage nach KMT ohne Therapieerfolg entlassen, 1 Tag später gestorben (Transplantatabstoßung; E. coli-Sepsis)

Bei vier Patienten (Patient 3, 13, 14, 15) stiegen die Granuloocyten durchschnittlich 31 Tage (25 bis 35 Tage) nach KMT über 1000/ $\mu$ l. Die restlichen drei transplantierten Patienten wurden durchschnittlich 37 Tage (28 bis 50 Tage) nach KMT entlassen, ohne daß diese Werte erreicht wurden.

Lymphocytenkonzentrationen von über 1000/ $\mu$ l konnten bereits durchschnittlich am Tag 24 (Tag 15 bis 33) nach KMT nachgewiesen werden. Nur Patient 13 wurde 38 Tage nach KMT entlassen, ohne daß seine Lymphocyten diesen Wert überschritten hatten. Bei den KMT-Patienten fällt in der post-Transplantationsphase, bei anfänglich absolut verminderter (und später normaler) Monocytenzahl, eine relative Monocytose auf, wobei Monocyten bis zu 40 % der Leukocyten stellten (s. Tab. VIII).

Die Angaben zu den Serumkonzentrationen der Immunglobuline lassen kein charakteristisches Muster erkennen. Es finden sich neben einem Immunglobulinmangel auch Zeichen gesteigerter humoraler Immunaktivität (s. Abb. 3 bis 5).

Bei zwei Patienten der cytostatisch behandelten Gruppe wurden Immunglobulinbestimmungen durchgeführt. Bei Patient 6 wurde im Verlauf des ersten Cytostatikazyklus wiederholt eine Erhöhung von IgG, IgA und IgM festgestellt. Unmittelbar im Anschluß an die Gabe von Humanserumeiweiß fielen jedoch alle Fraktionen auf Werte unter dem Normbereich ab.

Bei Patient 8 waren nach der Remissionsinduktion IgG und IgA erniedrigt, IgM im Normbereich.

Bei keinem der Patienten der ATG-Gruppe wurden vor und nach der Therapie Ig-Bestimmungen durchgeführt. Zwei Patienten hatten vor Therapiebeginn erhöhte IgG-Spiegel (s. Abb. 3).

Bei zwei Patienten der KMT-Gruppe wurden vor dem Beginn der cytostatischen Konditionierung und nach erfolgter KMT Ig-Bestimmungen durchgeführt. Bei Patient 3 war der vor KMT festgestellte IgM-Mangel auch noch 69 Tage nach KMT nachweisbar. Auch der IgA-Mangel von Patient 10 blieb bis mindestens 22 Tage nach KMT bestehen (s. Abb. 4 und 5).

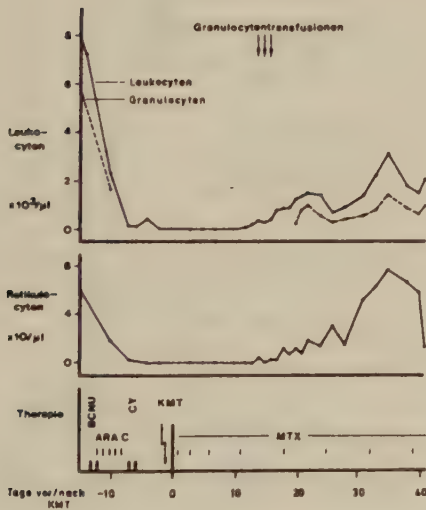
Insgesamt zeigten drei Patienten erniedrigte IgG-Konzentrationen nach KMT, bei vier waren IgA und bei drei IgM verringert. Dem stehen bei drei Patienten erhöhte IgG-Serumkonzentrationen und bei einem weiteren Patienten ein erhöhter IgM gegenüber.

Der Obduktionsbefund von Patient 11, der sieben Tage nach KMT an einer Sepsis gestorben war, gibt Aufschluß über den Zustand des Immunsystems in dieser Phase: Wir finden eine

hochgradige Zellverarmung des Knochenmarks, mit kleinen Herden linksverschobener Granulopoese. Ebenfalls hochgradige Zellverarmung mit follikulärer Atrophie im gesamten lymphatischen System, einschließlich des Thymus.

Ein Patient (Patient 15) erkrankte an einer GVHD. Die Symptome (Hautexanthem, Durchfall, Transaminasenanstieg) zeigten unter der Therapie mit Corticosteroiden eine gute Rückbildung.

Abbildung 2: Leukocyten- und Retikuloctytenverlauf vor und nach KMT (Patient 3, s. Text)



BCNU = Carmustin  
ARA-C = Cytosin Arabinosid  
CY = Cyclophosphamid  
MTX = Methotrexat  
↓ = Ganzkörperbestrahlung

Tabelle VIII:

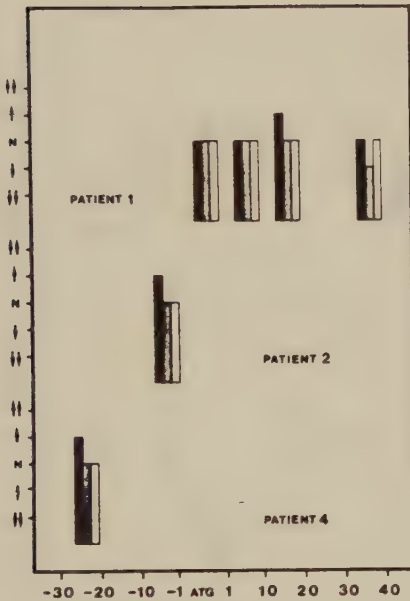
Monocytenverlauf nach KMT bei acht Patienten. Dargestellt sind die Absolutzahlen, sowie der Relativanteil der Monocyten an der Gesamtzahl der Leucocyten. Von Patient 11, der am siebten Tag nach KMT an einer Str. viridans-Sepsis verstorben war, liegen keine Monocytenzahlen vor.

| Patient              | 2             | 4                  | 9                    | 10                | 12                | 13                | 14                | 15                |
|----------------------|---------------|--------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Diagnose             | AA            | ALL                | ALL                  | ALL               | ALL               | ALL               | ALL               | ALL               |
| 1. Woche<br>nach KMT | (%)<br>(1/μl) | k.A.               | k.A.                 | k.A.              | k.A.              | k.A.              | k.A.              | k.A.              |
| 2. Woche<br>nach KMT | (%)<br>(1/μl) | 4<br>10            | k.A.                 | k.A.              | k.A.              | k.A.              | k.A.              | k.A.              |
| 3. Woche<br>nach KMT | (%)<br>(1/μl) | 1 - 12<br>15 - 160 | 8<br>145             | 2 - 22<br>25-330  | k.A.              | 18- 32<br>215-545 | 9- 22<br>170-420  | k.A.              |
| 4. Woche<br>nach KMT | (%)<br>(1/μl) | 16<br>155          | 12 - 27<br>125 - 380 | 3- 18<br>200-235  | 4- 15<br>130-240  | 7- 26<br>65-390   | 10- 19<br>230-630 | 13- 40<br>195-400 |
| 5. Woche<br>nach KMT | (%)<br>(1/μl) | 10- 12<br>120-190  | 9 - 20<br>130 - 620  | 9- 11<br>605-1070 | 6- 17<br>90-255   | 5- 16<br>70-245   | 12<br>670         | 7<br>215          |
| 6. Woche<br>nach KMT | (%)<br>(1/μl) | 8<br>105           | 8 - 19<br>165 - 325  | E                 | 3- 15<br>50-180   | 5- 7<br>90-240    | E                 | E                 |
| 7. Woche<br>nach KMT | (%)<br>(1/μl) | 2 - 5<br>10        | E                    |                   | 10- 18<br>200-340 |                   |                   |                   |

k.A. = keine Angaben. Bei Leukocytenzahlen unter 1000/μl wurde i.d.R. keine Leukocytenendifferenzierung durchgeföhrt.

E = Entlassung nach Hause

Abbildung 3: Immunglobulinspiegel bei drei Patienten mit aplastischer Anämie unter ATG-Behandlung. Von Patient 5, der ebenfalls mit ATG behandelt wurde, liegen keine Angaben über Immunglobulinkonzentrationen vor.



IgG A M

↑↑ = stark erhöht (mindestens 2 x oberer Normwert)

↑ = erhöht

N = im altersentsprechenden Normbereich

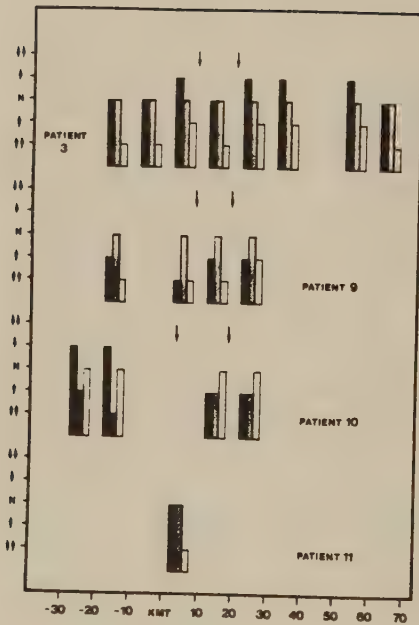
↓ = erniedrigt

↓↓ = stark erniedrigt (unter dem halben unteren Normwert)

-x = x. Tag vor Beginn der Therapie

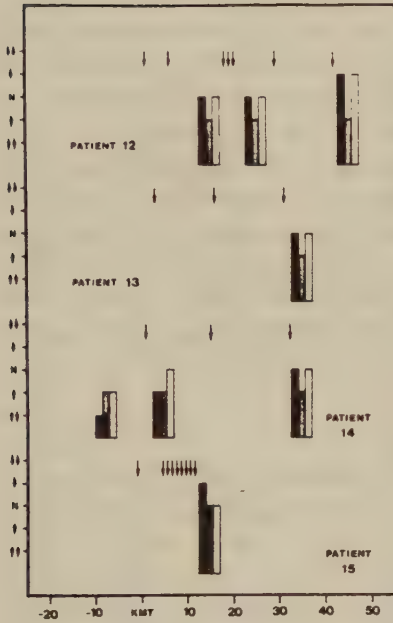
x = x. Tag nach Ende der Therapie

Abbildung 4: Immunglobulinspiegel im Serum von vier Patienten mit ALL vor und nach KMT (I)



↓ = Immunglobulingabe  
weitere Legende s. Abb. 3

Abbildung 5: Immunglobulinspiegel im Serum von Patienten mit ALL vor und nach KMT (II)



↓ = Immunglobulingabe  
weitere Legende s. Abb. 3

### 3.2. Veränderungen der endogenen Mikroflora

Der Einfluß exogener Faktoren (wie Isolation, Dekontamination, Antibiotikatherapie und Rekontamination) auf die körpereigene Mikroflora ist am Beispiel von Patient 12 in Abbildung 7 dargestellt.

Im LFI kommt es im Verlauf der Dekontamination zur Keimreduktion, -elimination und -selektion. Rachenflora und St. epidermidis persistieren. Am fünften Tag zusätzlicher parenteraler Antibiotikatherapie zeigen alle mikrobiologischen Kontrollen kein Wachstum von Bakterien und Pilzen mehr. Dem folgt das Wiedererscheinen von St. epidermidis auf der Nasenschleimhaut und das Wachstum von Sproßpilzen der Candidagruppe in Rachen, Vagina und Urin. Unter lokaler und systemischer Antimykotikatherapie verschwinden letztere wieder. Noch im LFI wachsen nach Absetzen der oralen Antibiotika während der Rekontaminationsphase wieder grampositive und gramnegative Keime auf allen mikrobiologisch kontrollierten Körperstellen.

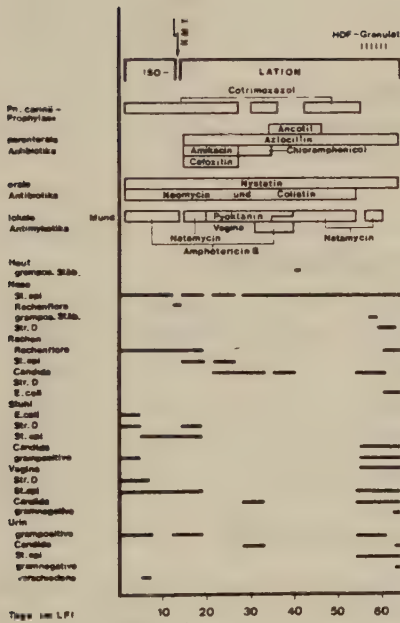
#### 3.2.1. Haut

In Tabelle IX erscheinen die Ergebnisse der mikrobiologischen Abstriche von der Haut. Unter Isolation und Dekontamination ergibt sich eine quantitative Reduzierung der Hautflora, gemessen am Anstieg des Anteils steriler Abstriche von 18 % auf 86 %. Eine qualitative Veränderung des Erregerspektrums tritt hingegen nicht ein. Sowohl vor als auch während des Aufenthaltes im LFI konnten nur grampositive Keime identifiziert werden, mit Dominanz von St. epidermidis. Eine quantitative Keimzahlbestimmung pro Einheit Haut- oder Schleimhautoberfläche erfolgte in diesem Untersuchungszeitraum nicht.

Bei den Patienten, denen ein Venendauerkatheter gelegt worden war, zeigte sich während des Aufenthalts im LFI in 149 von 159 Abstrichen (94 %) vom Katheteransatz und der Wunde kein Wachstum von Bakterien oder Pilzen, achtmal konnte St. epidermidis, einmal grampositive Kokken im Hautabstrich an der Kathetereintrittsstelle nachgewiesen werden.

Abbildung 6: Mikrofloraveränderungen im LFI.

Dargestellt sind die bakteriologischen Befunde sämtlicher kontrollierter Körperregionen unter dem Einfluß antimikrobieller Chemotherapie am Beispiel von Patient 12 mit ALL und autologer KMT.



St. epi = Staphylococcus epidermidis  
 Str. D = Streptokokken der Gruppe D (Enterokokken)  
 E. coli = Escherichia coli

Tabelle IX: Mikrofloraveränderungen der Haut vor und während der Isolations- und Dekontaminationsbedingungen. Die Abstriche von Patient 1 und Patient 2, bei denen keine bzw. nur eine kurzfristige Dekontamination durchgeführt wurde, erscheinen im folgenden nicht.

---

I. Vor Einschleusung in den LFI:

| Region                 | Rücken               | Axilla | Leiste | GESAMT |
|------------------------|----------------------|--------|--------|--------|
| Abstriche              | 7                    | 24     | 26     | 57     |
| steril                 | 3                    | 1      | 6      | 10     |
| mikrobielle Besiedlung | 4                    | 23     | 20     | 47     |
| Keimspektrum:          | 46 x St. epidermidis |        |        |        |
|                        | 1 x Enterokokken     |        |        |        |
|                        | 1 x Str. viridans    |        |        |        |

II. Unter Isolation und Dekontamination:

| Region                 | Rücken                    | Axilla | Leiste | GESAMT |
|------------------------|---------------------------|--------|--------|--------|
| Abstriche              | 116                       | 12     | 12     | 140    |
| steril                 | 100                       | 11     | 10     | 121    |
| mikrobielle Besiedlung | 16                        | 1      | 2      | 19     |
| Keimspektrum:          | 15 x St. epidermidis      |        |        |        |
|                        | 2 x Enterokokken          |        |        |        |
|                        | 1 x St. aureus            |        |        |        |
|                        | 1 x grampositive Stäbchen |        |        |        |

---

Tabelle X: Mikroflora der Nasenschleimhaut im LFI

|                           |         |                            |
|---------------------------|---------|----------------------------|
| Abstriche                 | n = 193 | Keimspektrum               |
| steril                    | n = 43  | 115 x St. epidermidis      |
| mikrobielle<br>Besiedlung | n = 150 | 15 x St. aureus            |
|                           |         | 9 x Enterokokken           |
|                           |         | 5 x Str. viridans          |
|                           |         | 3 x Str. nicht d. Gruppe A |
|                           |         | 1 x hämolysierende St.     |
|                           |         | 1 x grampositive Stäbchen  |
|                           |         | 2 x grampositive Keime     |
|                           |         | 4 x Rachenflora            |
|                           |         | 3 x 'keine Eitererreger'   |

Tabelle XI: Mikroflora des Pharynx im LFI unter Mundsoor-  
prophylaxe bei 15 Patienten

|                           |         |                               |
|---------------------------|---------|-------------------------------|
| Abstriche                 | n = 157 | Keimspektrum                  |
| steril                    | n = 6   | 83 x "Rachenflora"            |
| mikrobielle<br>Besiedlung | n = 151 | 33 x St. epidermidis          |
|                           |         | 33 x Candida albicans         |
|                           |         | 15 x Enterokokken             |
|                           |         | 12 x Str. viridans            |
|                           |         | 12 x Str. der Gruppe B        |
|                           |         | 3 x aerobe Sporenbildner      |
|                           |         | 2 x nicht hämolysierende Str. |
|                           |         | 1 x Haemophilus influenzae    |
|                           |         | 1 x Neisseria Sporen          |
|                           |         | 1 x gramnegative Keime        |

### 3.2.2. Nasopharynx

Der Prozentsatz steriler Abstriche von der Nasenschleimhaut liegt insgesamt bei 22 %. Das Keimspektrum umfaßt überwiegend grampositive Kokken, auch hier mit einer Dominanz von *St. epidermidis* (s. Tab. X).

Ein breiteres Keimspektrum ergibt die Analyse der Rachenflora (s. Tab. XI). In 55 % der Rachenabstriche mit mikrobiellem Wachstum fand sich eine nicht weiter differenzierte Mischflora, die vorwiegend aus Neisserien und *Str. viridans* bestand und als "Rachenflora" bezeichnet wurde. Trotz der Mundsoorprophylaxe mit Amphotericin B bzw. Natamycin Lutschtabletten konnten bei 10 der 15 Patienten Sproßpilze der Candidagruppe identifiziert werden. Zu dieser Gruppe gehört auch Patient 8, dem anstelle der Lutschtabletten viermal am Tag der Rachen mit Pyoktanin ausgepinselt wurde. Nur 4 % der Abstriche zeigten kein mikrobielles Wachstum.

### 3.2.3. Intestinaltrakt

Die Veränderungen der Darmflora in Abhängigkeit von Maßnahmen der Infektionsprophylaxe (Isolation, Dekontamination) und antimikrobieller Therapie sind in den folgenden Abbildungen (Abb. 7 bis 19) sowie in Abbildung 8 wiedergegeben. Da diese Maßnahmen unter den Patienten stark variierten, wird der Verlauf für jeden Patienten einzeln dargestellt.

Bei Patient 1, der außer den Antimykotika und der *Pneumocystis carinii*-Prophylaxe mit TMP/SMX keine weiteren oralen Antibiotika erhielt, persistierten grampositive und gramnegative Keime auch nach Aufnahme in den LFI. Erst unter parenteraler Antibiotikatherapie verschwanden die gramnegativen Keime aus der Stuhlflora, konnten jedoch weiterhin im Analabstrich nachgewiesen werden.

Im folgenden wird über die anderen 14 Patienten berichtet, bei denen eine Dekontamination des Intestinaltraktes durchgeführt wurde. Im Verlauf der Dekontamination kommt es zu einer Veränderung des Keimspektrums der Stuhlflora. Auch bei Dekontamination mit Neomycin und Colistin allein konnte bei allen so behandelten Patienten die gramnegative Stuhlflora eliminiert werden. Durchschnittlich trat dies am vierten Be-

handlungstag ein, es konnte aber auch bis zu zehn Tagen dauern (Patient 15).

Die häufigsten Vertreter der persistierenden Stuhlflora sind grampositive Kokken. *St. epidermidis* und Enterokokken konnten bei allen Patienten nachgewiesen werden. Nur bei Patient 4, der zusätzlich Cefalexin erhielt und bei Patient 3, der mit Colistin, Polymyxin B, Cefalexin und Amoxycillin behandelt wurde, zeigte der Stuhl zeitweilig kein Wachstum von Bakterien.

Zur vorübergehend vollständigen Supprimierung der bakteriellen Stuhlflora kam es auch bei zusätzlicher parenteraler Antibiotikatherapie (Patienten 5, 6, 12, 13). Alle sechs Patienten, die für eine begrenzte Zeit kein Wachstum von Bakterien in ihrem Stuhl zeigten, entwickelten darauf eine Besiedelung des Intestinaltraktes mit Sproßpilzen der Candidagruppe.

Enterokokken waren schon vor Beginn der Dekontamination Bestandteil der Stuhlflora. Zur Besiedelung mit *St. epidermidis* kam es erst in den ersten Tagen der Antibiotikagabe. *St. epidermidis* konnte jedoch bei allen Patienten vor seinem Erscheinen im Stuhl in anderen Körperregionen, vor allem Haut und Nasenschleimhaut, nachgewiesen werden.

Von den neun Patienten mit Wachstum von *Candida* im Stuhl konnten Sproßpilze der Candidagruppe schon bei Aufnahme in den LFI in niedrigen Konzentrationen im Stuhl bei zwei Patienten und bei drei weiteren Patienten vorher im Rachen nachgewiesen werden.

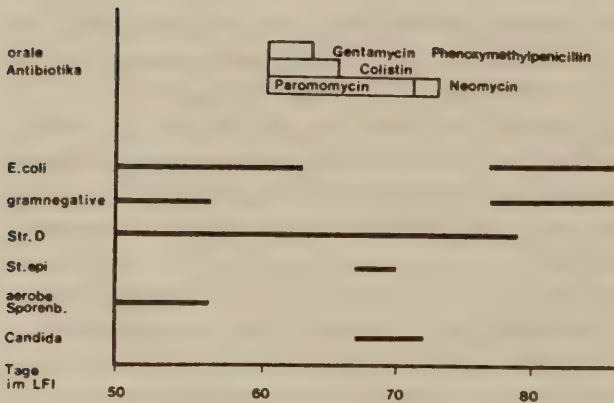
Nach Beendigung der antibiotischen Dekontamination ist die Rückkehr der gramnegativen Flora bei vier Patienten dokumentiert. Bei Patient 5 geschah dies bereits nach dem Absetzen von Neomycin, noch unter Colistin am 37. Tag oraler Dekontamination. Der Erfolg der Rekontamination wurde bei 11 der 12 rekontaminierten Patienten durch das Erscheinen 'grampositiver Halbmonde' belegt. Patient 10 wurde entlassen, ohne daß der Nachweis dieser anaeroben Rekontaminationsflora erbracht war.

Abbildungen 7 - 19:

In den folgenden Abbildungen sind die Veränderungen der Stuhlflora unter dem Einfluß oraler und parenteraler Antibiotikagaben wiedergegeben. Patient 1 erscheint im folgenden nicht, da bei ihm keine Dekontamination des Intestinaltraktes angestrebt wurde. Angaben zur Stuhlflora von Patient 12 wurden bereits in Abb. 6 dargestellt.

Alle Patienten erhielten zusätzlich zu den angegebenen Antibiotika TMP/SMX als *Pneumocystis carinii*-Prophylaxe. Orale Antimykotika wurden für die gesamte Dauer des Aufenthaltes im LFI gegeben.

Abbildung 7: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 2 mit aplastischer Anämie nach ATG-Therapie und KMT: Veränderungen der Stuhlflora.



Antimykotikum: Amphotericin B, Nystatin

Str. D = Streptokokken der Gruppe D (Enterokokken)

Str. B = Streptokokken der Gruppe B

Str. vir. = Streptococcus viridans

St. epi = Staphylococcus epidermidis

E. coli = Escherichia coli

Abbildung 8: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 3 mit ALL und KMT: Veränderungen der Stuhlflora.

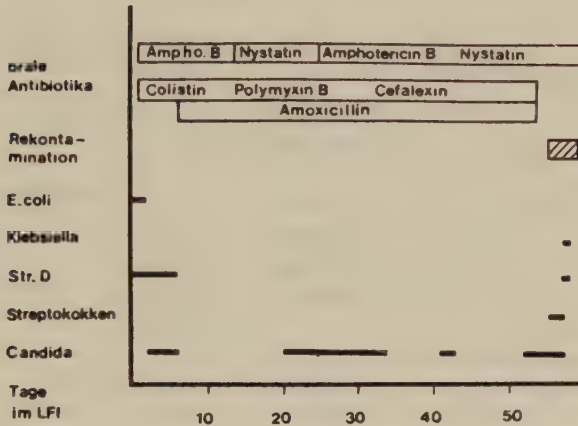
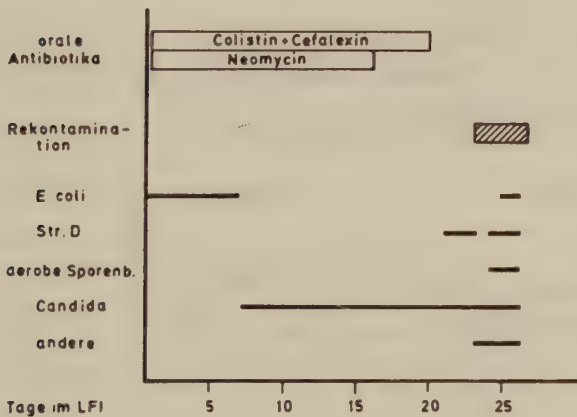
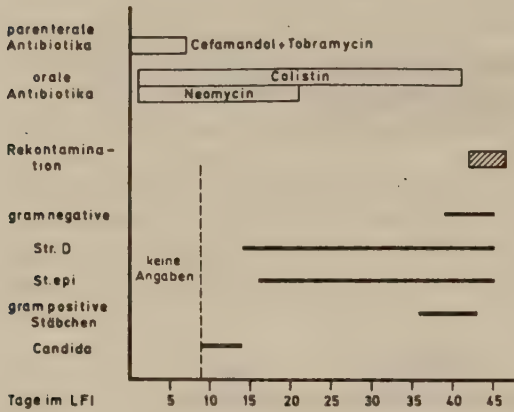


Abbildung 9: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 4 mit aplastischer Anämie und ATG-Therapie: Veränderungen der Stuhlflora.



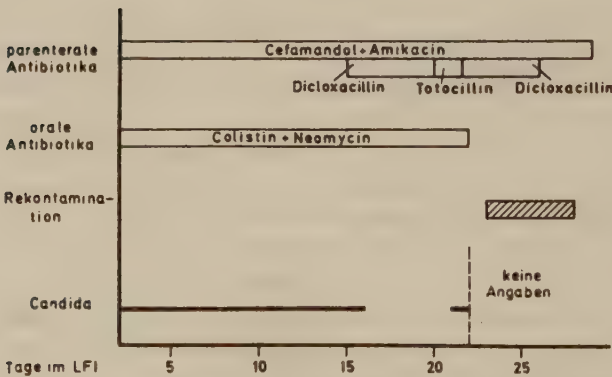
Antimykotikum: Amphotericin B

Abbildung 10: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 5 mit aplastischer Anämie und ATG-Therapie: Veränderungen der Stuhlflora.



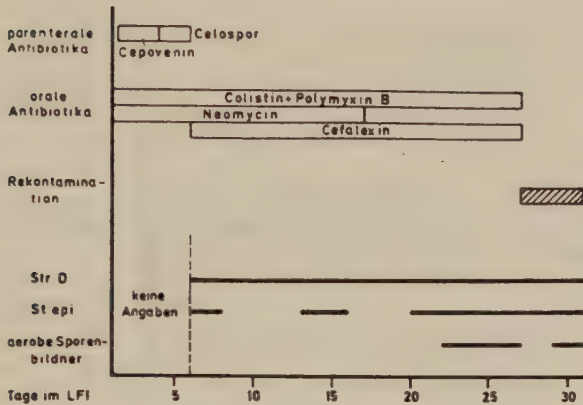
Antimykotikum: Amphotericin B

Abbildung 11: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 6, der wegen einer ANLL cytostatisch behandelt wurde: Veränderungen der Stuhlflora.



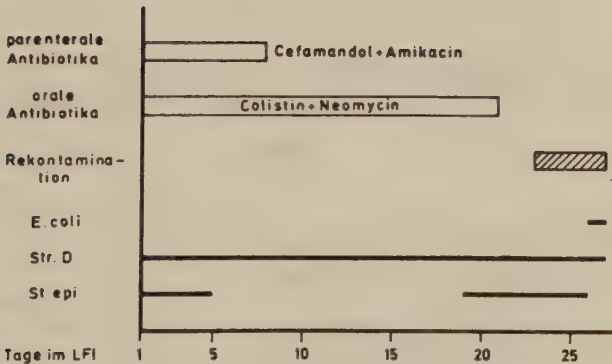
Antimykotikum: Amphotericin B

Abbildung 12: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 7, der wegen einer ALL cytostatisch behandelt wurde: Veränderungen der Stuhlflora.



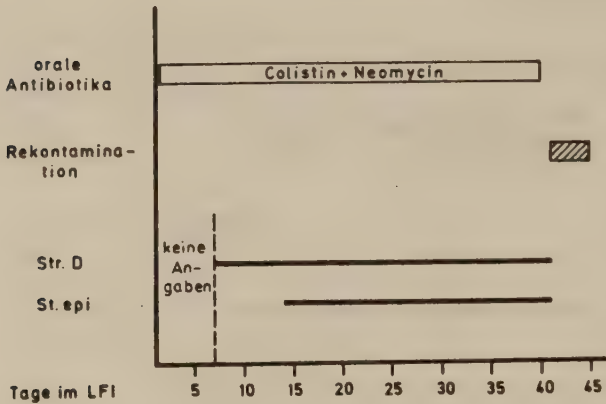
Antimykotikum: Amphotericin B

Abbildung 13: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 8, der wegen einer ALL cytostatisch behandelt wurde: Veränderungen der Stuhlflora



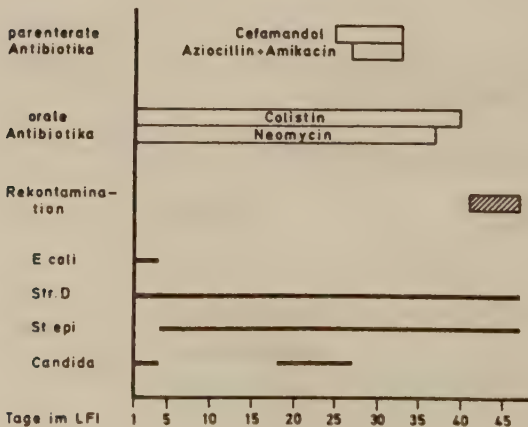
Antimykotikum: Amphotericin B

Abbildung 14: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 9 mit ALL und KMT:  
Veränderungen der Stuhlflora.



Antimykotikum: Amphotericin B

Abbildung 15: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 10 mit ALL und KMT:  
Veränderungen der Stuhlflora.



Antimykotikum: Amphotericin B

Abbildung 16: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 11, der wegen einer ALL autologes Knochenmark transplantiert bekam: Veränderungen der Stuhlflora.

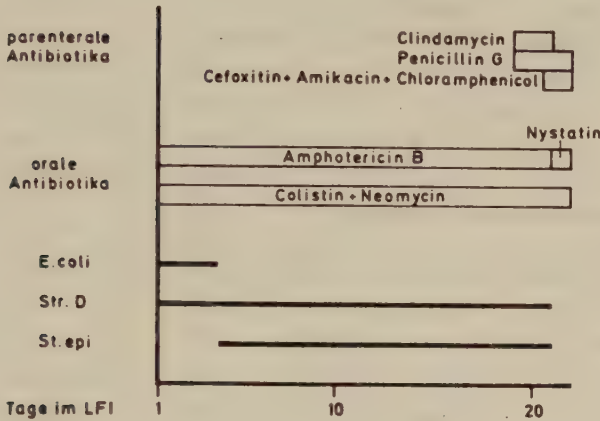


Abbildung 17: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 13 mit ALL und KMT: Veränderungen der Stuhlflora.

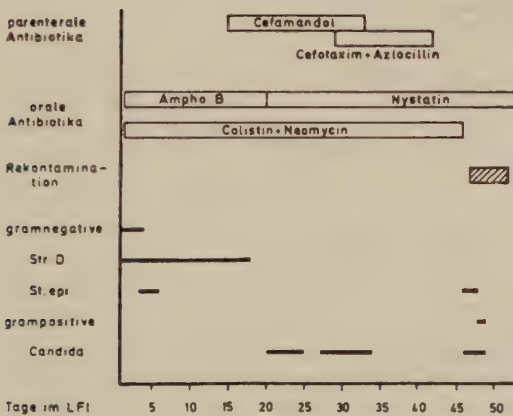


Abbildung 18: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 14 mit ALL und KMT: Veränderungen der Stuhlflora.

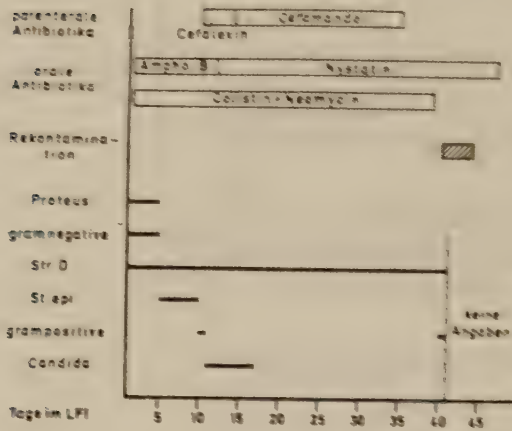
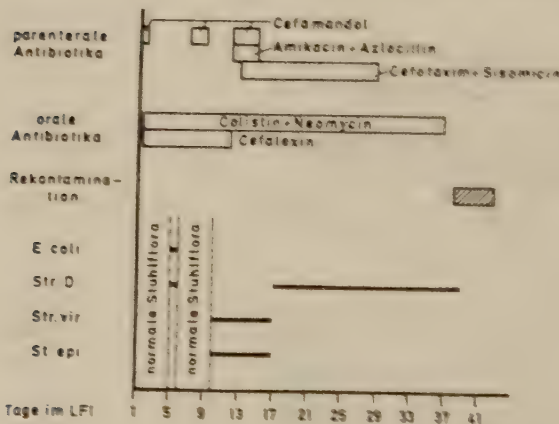


Abbildung 19: Gnotobiotische Ergebnisse bei Patient 15 mit ALL und KMT: Veränderungen der Stuhlflora.



Antimykotikum: Nystatin

### 3.2.4. Urogenitaltrakt

In den Tabellen XII und XIII sind die Ergebnisse der Mikrofloraanalyse des weiblichen bzw. männlichen Genitale dargestellt. Es wurden nur Abstriche berücksichtigt, die in der Zeit vom Beginn der Dekontamination bis zum Beginn der Rekontamination gewonnen wurden. 33 % der Vaginalabstriche und 35 % der Abstriche vom Praeputium zeigten kein mikrobielles Wachstum. Während bei den Buben nur grampositive Keime identifiziert wurden, fanden sich bei den Mädchen auch gremnegative Keime.

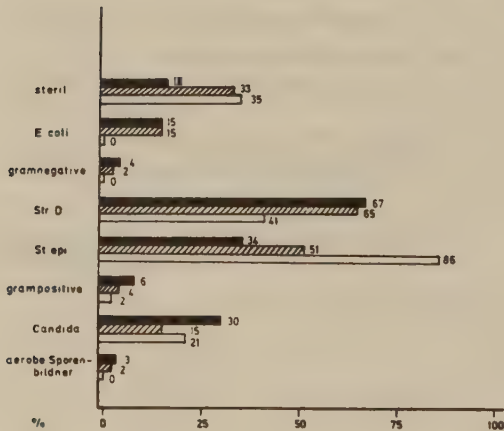
Tabelle XII: Vaginalflora unter oraler Dekontamination und lokaler Desinfektion

|                           |        |                                                     |
|---------------------------|--------|-----------------------------------------------------|
| Abstriche                 | n = 78 | Keimspektrum:                                       |
| steril                    | n = 26 | 34 x Enterokokken                                   |
| mikrobielle<br>Besiedlung | n = 52 | 28 x St. epidermidis                                |
|                           |        | 1 x St. aureus                                      |
|                           |        | 1 x Staphylokokken (nicht weiter differenziert)     |
|                           |        | 1 x aerobe Sporenbildner                            |
|                           |        | 2 x grampositive Stäbchen                           |
|                           |        | 8 x E. coli                                         |
|                           |        | 1 x gramnegative Keime (nicht weiter differenziert) |
|                           |        | 8 x Candida albicans                                |

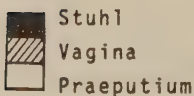
Tabelle XIII: Praeputialflora unter oraler Dekontamination und lokaler Desinfektion

|             |        |                                                    |
|-------------|--------|----------------------------------------------------|
| Abstriche   | n = 68 | Keimspektrum:                                      |
| steril      | n = 24 | 38 x St. epidermidis                               |
| mikrobielle |        | 18 x Enterokokken                                  |
| Besiedlung  | n = 44 | 1 x Staphylokokken<br>(nicht weiter differenziert) |
|             |        | 1 x grampositive Kokken                            |
|             |        | 9 x Candida albicans                               |

Abbildung 20: Keimspektren von Genital- und Intestinalflora von 13 Patienten im LFI unter Dekontaminationsbedingungen



% = Prozentsatz der bakteriologischen Abstriche oder Stuhlproben mit mikrobiellem Wachstum (z.B. von E. coli)



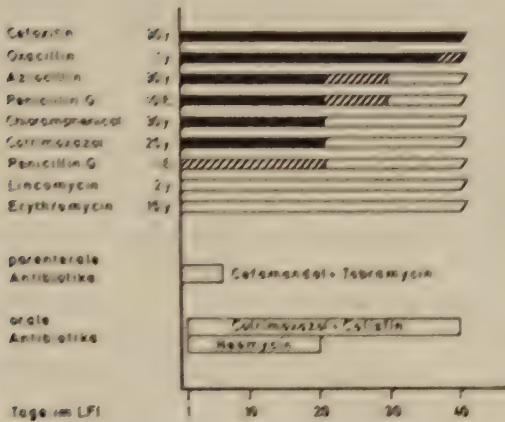
In Abbildung 20 werden die Keimspektren der weiblichen und männlichen Genitalflora mit dem der Stuhlflora verglichen. Die Zusammensetzung der Vaginalflora und der Stuhlflora zeigen dabei weitgehende Übereinstimmung. Aus dem analogen Resistenzverhalten der isolierten Erreger kann geschlossen werden, daß es sich um die gleichen Keime handelt. Eine Typisierung wurde zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt. 55% der im oben genannten Zeitraum mikrobiologisch untersuchten Urinproben waren steril (s. Tab. XIV). Die sechs Urinproben mit Keimzahlen >100 000/ml stammen von vier Patienten (Patienten 4, 10, 12, 15). Bei Patient 2 waren Enterokokken und E. coli, bei Patient 10 St. epidermidis die Erreger einer Harnwegsinfektion (s. 3.3.2.). Bei Patient 12 verursachten St. epidermidis und andere grampositive Kokken, bei Patient 15 Enterokokken eine asymptomatische Bakteriurie.

Tabelle XIV: Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse des Urins bei dekontaminierten Patienten.

| Urinproben                    | n = 159 | Keimspektrum:                                           |
|-------------------------------|---------|---------------------------------------------------------|
| steril                        | n = 88  | 29 x St. epidermidis                                    |
| mit Keimzahlen<br><100 000/ml | n = 65  | 15 x Enterokokken                                       |
|                               |         | 14 x grampositive Keime<br>(nicht weiter differenziert) |
| mit Keimzahlen<br>>100 000/ml | n = 6   | 2 x E. Coli                                             |
|                               |         | 1 x gramnegative Keime<br>(nicht weiter differenziert)  |
|                               |         | 6 x Candida albicans                                    |
|                               |         | 12 x "Mischflora"<br>(nicht weiter differenziert)       |



Abbildung 21: Veränderungen im Resistenzverhalten der persistierenden Mikroflora während des Aufenthaltes im Isolator: Selektion resistenter St. epidermidis-Stämme bei Patient 5 mit aplastischer Anämie und ATG-Behandlung



Legende s. Abb. 22

Abbildung 22: Selektion resistenter St. epidermidis-Stämme bei Patient 3 mit ALL und KMT

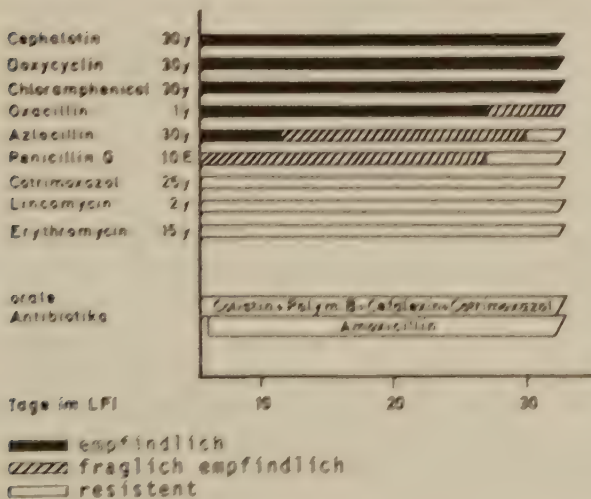


Tabelle XV: Multiresistente Enterokokken aus dem Urin von  
Patient 15 mit ALL und KMT

| Getestete Antibiotika |      | in vitro-Empfindlichkeit |      |
|-----------------------|------|--------------------------|------|
| Penicillin G          | 10 E | resistent                |      |
| Oxacillin             | 1    | resistent                |      |
| Ampicillin            | 10   | resistent                |      |
| Azlocillin            | 30   | resistent                | +) ) |
| Mezlocillin           | 30   | resistent                |      |
| Cefoxitin             | 30   | resistent                |      |
| Cefamandol            | 30   | resistent                | +) ) |
| Cefuroxim             | 30   | resistent                |      |
| Cefotaxim             | 30   | resistent                | +) ) |
| Cephalexin            |      | resistent                | +) ) |
| Cefadroxil            |      | resistent                |      |
| Doxycyclin            | 30   | resistent                |      |
| Erythromycin          | 15   | resistent                |      |
| Chloramphenicol       | 30   | fraglich empfindlich     |      |
| Colistin              | 10   | resistent                | +) ) |
| Nitrofurantoin        | 300  | resistent                |      |
| Nalidixinsäure        | 30   | resistent                |      |
| Trimethoprim          | 1.2  | resistent                | +) ) |

+) = vor Testung angewandte Chemotherapeutika

### 3.3. Infektionen

#### 3.3.1. Septikämien

Vier Patienten erkrankten an einer Sepsis, die klinisch und durch den Erregernachweis in der Blutkultur bestätigt werden konnte. Drei von ihnen gehören zu den knochenmark-transplantierten Kindern, darunter die beiden im LFI gestorbenen Kinder, der vierte zur cytostatisch behandelten Gruppe. Patient 8 war vor Aufnahme in den LFI an einer Sepsis erkrankt. Die Blutkultur ergab Wachstum von *St. epidermidis*. Er wurde erfolgreich mit Amikacin und Cefamandol sowie achtmaliger Gabe von Granulocytenkonzentraten therapiert.

In Tabelle XVI sind Angaben zu den Sepsisfällen im LFI zusammengestellt.

Patient 2 (Abb. 23) erkrankte am 44. Tag nach KMT mit 39.5°C Fieber. Drei Tage später zeigten sich die Symptome einer Pneumonie. Sieben Tage nach dem Fieberanstieg wurde die Blutkultur positiv. Fünf Tage danach verstarb die Patientin. Der Anstieg des Fiebers ging einher mit dem Abfall der Leukocyten im Rahmen einer Transplantationsabstoßung. Granulocytentransfusionen verhinderten den Leukocytenabfall nicht, die Leukocytenkonzentration stieg nicht über 150/ $\mu$ l. Es liegen keine Ig-Bestimmungen für diesen Zeitraum vor.

Die Antibiotikatherapie wurde am vierten Tag des Fiebers mit dem Erscheinen klinischer Symptome als Monotherapie mit Doxycyclin begonnen. Vier Tage später wurde wegen des Verdachts auf eine interstitielle Pneumonie mit *Pneumocystis carinii* TMP/SMX gegeben. Am achten Tag des Fiebers gelang schließlich der Erregernachweis in der Blutkultur und die Therapie wurde mit Tobramycin und Cefamandol fortgeführt. Der Krankheitsverlauf wurde davon nicht mehr beeinflusst.

Unmittelbar vor Beginn der Krankheit konnten Colibakterien in Stuhl und Vagina nachgewiesen werden. Sie waren nach Beendigung der oralen antibiotischen Dekontamination wieder im Intestinal- und im Urogenitaltrakt erschienen.

Tabelle XVI: Septikämien mit Erregernachweis

| Patient                       | 2                        | 6                                   | 11                    | 15                     |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Erreger                       | E. coli                  | Streptokokken<br>der Gruppe B       | Str.viridans          | E. coli                |
| $T \geq 38.5^{\circ}\text{C}$ | ja                       | ja                                  | ja                    | ja                     |
| 1. positive<br>Blutkultur     | 51 Tage<br>nach KMT      | 8 Tage<br>nach CYT <sup>1)</sup>    | 3 Tage<br>nach KMT    | 1 Tag<br>vor KMT       |
| Primär-<br>therapie           | Doxycyclin               | Amikacin<br>Cefamandol              | Penicillin G          | Amikacin<br>Cefamandol |
| Antibiotika                   | Tobramycin<br>Cefamandol | Totocillin <sup>R</sup><br>Amikacin | Amikacin<br>Cefoxitin | Sisomicin<br>Cefotaxim |
| Immuntherapie                 | Granulocyten             | Granulocyten<br>Serum <sup>2)</sup> | Granulocyten          | Immunglobuline         |
| Tage mit<br>Fieber            | 3 Tage <sup>3)</sup>     | 22 Tage <sup>4)</sup>               | 5 Tage <sup>3)</sup>  | 3 Tage <sup>4)</sup>   |
| Ausgang                       | letal                    | gut                                 | letal <sup>5)</sup>   | gut                    |

1) 8 Tage nach dem ersten Chemotherapiezyklus

2) Humanserumeiweißkonserve

3) Vom Beginn der  $T \geq 38.5^{\circ}\text{C}$  bis Exitus

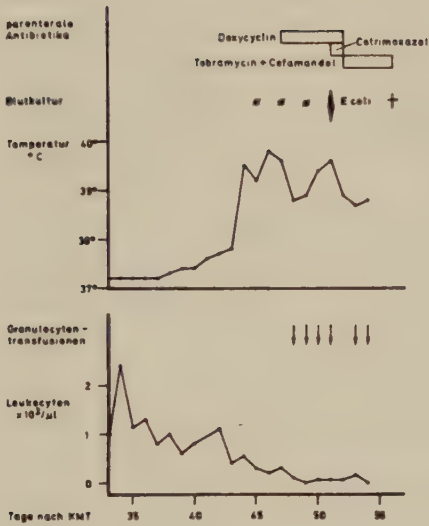
4) Vom Beginn der  $T \geq 38.5^{\circ}\text{C}$  bis zum Fieberanfall

5) Sepsis auf dem Boden einer therapeutisch nicht beherrschbaren Transplantatabstoßung

Patient 6 (Abb. 24) wurde mit  $38.6^{\circ}\text{C}$  in den LFI aufgenommen. Am 12. Tag des Fiebers wurden Streptokokken der Gruppe B in der Blutkultur nachgewiesen.

Der Temperaturanstieg fiel mit dem Abfall der Leukocyten während des ersten Cytostatikazyklus zusammen. Bei Ausbruch des Fiebers betrug die Leukocytenzahl  $500/\mu\text{l}$ . Sie lag zwischen den beiden Therapiezyklen unter beinahe täglichen Granulocytentransfusionen zwischen  $200/\mu\text{l}$  und  $1000/\mu\text{l}$ , bei peripherer Aretikuloctose. 16 Tage vor dem Erregernachweis wurde nach der Gabe von Humanserumeiweiß eine Hypogammaglobulinämie festgestellt, wobei IgG und IgM erniedrigt und IgA stark erniedrigt waren.

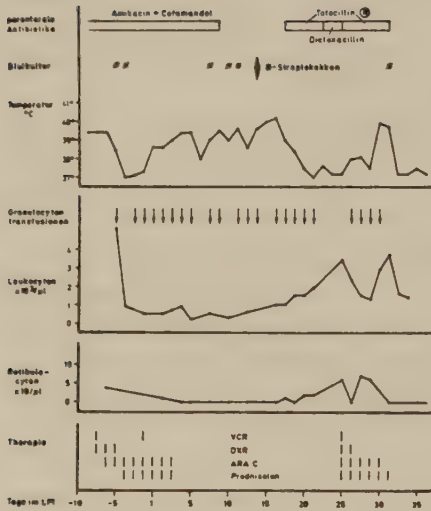
Abbildung 23: Verlauf einer E. coli-Sepsis bei Patient 2 mit AA nach ATG-Therapie und KMT: Entwicklung einer tödlichen Sepsis während der Transplantatabstoßung.



Ø = kein mikrobielles Wachstum in der Blutkultur

† = Exitus

Abbildung 24: Verlauf einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe B bei Patient 6, der wegen einer ANLL cytostatisch behandelt wurde: Entfieberung unter gezielter Antibiotikatherapie nach gelungenem Erregernachweis und beginnender Erholung des Knochenmarks nach dem ersten Therapiezyklus.



Ø kein mikrobielles Wachstum in der Blutkultur

VCR = Vincristin

DXR = Doxorubicin

ARA-C = Cytosin Arabinosid

Die Antibiotikatherapie mit Amikacin und Cefamandol führte zu keiner Fiebersenkung und wurde deshalb abgesetzt. Nach dem Erregernachweis wurde die Therapie mit einer Kombination aus Ampicillin und Oxacillin (Totocillin<sup>R</sup>) fortgesetzt. Das Antibiotogramm wies den Erreger als resistent gegen Oxacillin und Penicillin G (1E) aus.

Der Patient entfieberte dennoch prompt, wobei der Abfall des Fiebers von einem Anstieg der Leukocyten über 1000/ $\mu$ l begleitet war (parallel dazu der Anstieg der Retikuloocyten). Streptokokken der Gruppe B konnten vor ihrem Erscheinen in der Blutkultur im Anal- und im Rachenabstrich nachgewiesen werden.

Patient 11 (Abb. 25) entwickelte am Tag der KMT 39.5°C Fieber, das jedoch ohne weitere Therapie wieder auf 37.6°C abfiel. Drei Tage nach KMT stieg das Fieber wieder auf 39.5°C. Am selben Tag ergab die Blutkultur Wachstum von *Streptococcus viridans*. An den Folgen der Sepsis verstarb der Patient am siebten Tag nach KMT.

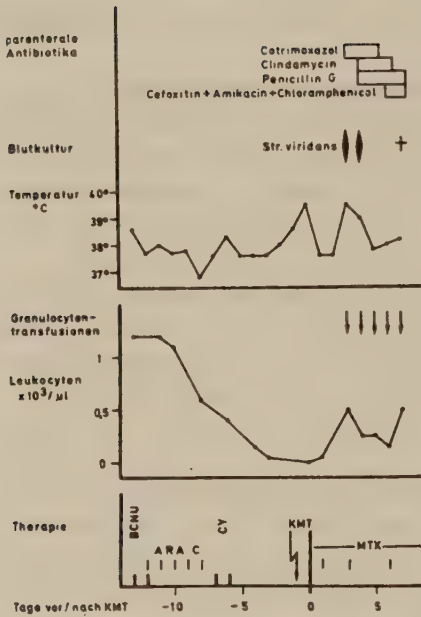
Die Leukocytenzahlen stiegen unter Granulocytentransfusionen nicht über 500/ $\mu$ l. Der Sektionsbefund beschreibt kleine Herde linksverschobener Granulopoese im Knochenmark. Am Tag des Erregernachweises ergab die Ig-Bestimmung stark erniedrigte IgM-Serumspiegel, während IgG und IgA im Normbereich waren.

Am dritten Tag nach KMT wurde wegen des Verdacht auf interstitielle Pneumonie mit *Pneumocystis carinii* TMP/SMX auf parenterale Gabe umgestellt. A. Tag darauf wurden Clindamycin und Penicillin G hinzugefügt und schließlich vier Antibiotika bis zum Exitus gegeben.

*Streptococcus viridans* konnte bei der Einschleusung in den LFI im Nasopharynx nachgewiesen werden und persistierte unter Isolation und Dekontamination als physiologischer Bestandteil der Rachenflora.

Patient 15 (Abb. 26) erkrankte zwei Tage vor KMT mit 40.1°C Fieber. Am Tag darauf wurde *E. coli* in der Blutkultur nachgewiesen. Die Sepsis wurde erfolgreich therapiert. Ihr war eine lokale Infektion der Schamlippen vorausgegangen. Der Erreger dieser Infektion konnte nicht identifiziert werden.

Abbildung 25: Verlauf einer Sepsis mit *Streptococcus viridans* bei Patient 11, dem wegen einer therapieresistenten ALL autologes Knochenmark transplantiert wurde: Letaler Ausgang trotz frühzeitiger, gezielter Antibiotikatherapie und Granulocytentransfusionen.



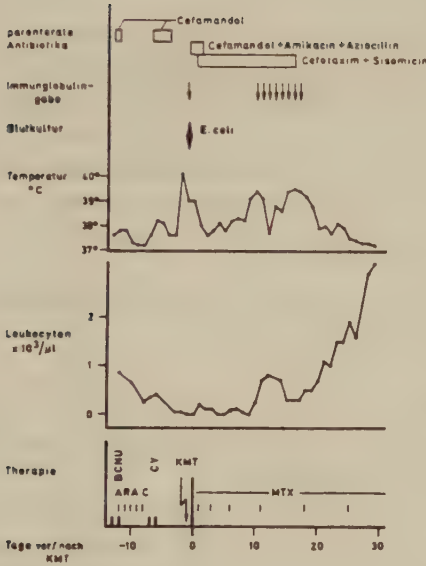
† = Exitus

↓ = Ganzkörperbestrahlung

BCNU = Carmustin; ARA-C = Cytosin Arabinosid;

CY = Cyclophosphamid, MTX = Methotrexat

Abbildung 26: Verlauf einer *E. coli*-Sepsis bei Patient 15 während der Konditionierungsphase der KMT wegen ALL: Erfolgreiche Fortsetzung der hämatologischen Therapie unter der antiinfektösen Therapie.



⌋ = Ganzkörperbestrahlung

BCNU = Carmustin

ARA-C = Cytosin Arabinosid

CY = Cyclophosphamid

MTX = Methotrexat

Sie wurde antibiotisch mit Cefamandol und lokal mit Eco-mytrin<sup>R</sup> (Neomycin + Amphomycin) therapiert.

Am Tag des Fieberanstiegs betrug die Leukocytenzahl 50/ $\mu$ l. Die Leukocyten stiegen in den folgenden zehn Tagen nicht über 200/ $\mu$ l. Mit dem Anstieg der Leukocyten über 1000/ $\mu$ l entfieberte die Patientin dauerhaft. Es liegen keine Ig-Bestimmungen bei Sepsisbeginn vor. Die Patientin erhielt am Tag des Erregernachweises einmalig Intraglobin<sup>R</sup> und bei Wiederanstieg des Fiebers weitere acht Intraglobin<sup>R</sup>-Gaben. Nach Beendigung der Intraglobin<sup>R</sup>-Therapie war IgG erhöht, IgA und IgM im Normbereich. Am zweiten Tag des Fiebers wurde die Antibiotikatherapie mit der Dreifachkombination Amikacin, Cefamandol und Azlocillin begonnen. Das Antibio-gramm wies den Erreger nachträglich als empfindlich gegen die ersten beiden Substanzen aus. Am Tag darauf wurde die Therapie auf Sisomicin und Cefotaxim umgestellt. Unter der antiinfektiösen Therapie entfieberte die Patientin schnell.

E. coli konnte bis zum sechsten Tag der oralen Dekontamina-tion in der Stuhlflora nachgewiesen werden.

### 3.3.2. Andere Infektionen

In Tab. XVII sind die lokalen Infektionen zusammengestellt, an denen die Patienten im LFI erkrankten.

Zweimal (bei Patient 2 und Patient 6) wurde die Verdachts-diagnose einer Pneumonie (Auskultationsbefund, Fieber) ge-stellt. Retrospektiv handelt es sich in diesen Fällen um Frühmanifestationen von in 3.3.1. dargestellten Sepsisfäl-len.

Die Diagnose einer Harnwegsinfektion wurde gestellt, wenn neben einer signifikanten Bakteriurie (Keimzahlen  $\geq 100\ 000$ /ml) auch klinische Symptome (Dysurie) und Laborveränderungen (Leukocyten oder Erythrocyten im Urin) bestanden. Nach die-sen Kriterien entwickelten Patient 12 und Patient 15 eine asymptomatische Bakteriurie. Die Harnwegsinfektionen bei Pa-tient 2 und Patient 10 wurden erfolgreich mit Nitrofurantoin behandelt. Andere lokale Infektionen wurden klinisch diagno-stiziert. Ein Erregernachweis gelang nicht.

Das Wachstum von *St. epidermidis* im Abstrich von der infizierten Hautregion wurde nicht als Erregernachweis gewertet.

Tabelle XVII: Lokale Infektionen: Erkrankt waren ein ATG-Patient, drei cytostatisch behandelte Patienten, sowie sechs KMT-Patienten. Die Kriterien der Diagnose einer lokalen Infektion sind im Text dargelegt.

| Infektion                     | Erreger                | Patientenziffer |
|-------------------------------|------------------------|-----------------|
| <b>Schleimhautinfektionen</b> |                        |                 |
| Harnwegsinfektion             | Str. D <sup>1)</sup>   | 2               |
| Harnwegsinfektion             | St. epi. <sup>1)</sup> | 10              |
| Zahngranulom                  | ?                      | 10              |
| <b>Hautinfektionen</b>        |                        |                 |
| Vorhaut                       | Candida                | 14              |
| Schamlippe                    | ?                      | 15              |
| Hand                          | ? <sup>2)</sup>        | 7               |
| Hand                          | ?                      | 6               |
| Zehen                         | ? <sup>2)</sup>        | 1               |
| Zehen                         | ? <sup>2)</sup>        | 14              |
| Infusionseinstichstelle       | ? <sup>2)</sup>        | 13              |
| Infusionseinstichstelle       | ?                      | 8               |
| Disseminiert                  | ?                      | 9               |
| <b>Virusinfektionen</b>       |                        |                 |
| Zoster                        | VZV <sup>3)</sup>      | 2               |

VZV = Varizella-Zoster-Virus

- 1) Signifikante Bakteriurie
- 2) Im Abstrich der betroffenen Hautregion Wachstum von *St. epidermidis*
- 3) Klinische Diagnose: Es liegt keine Virusisolierung und kein AK-Titeranstieg vor.

### 3.3.3. Fieber unbekannter Ursache (FUO)

An 152 Tagen von insgesamt 696 Tagen im LFI (=22 %) hatten die Patienten Fieber ( $T \geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ).

Die KMT-Patienten verbrachten längere Zeit mit Fieber als die cytostatisch behandelte Patientengruppe, letztere wiederum längere Zeit als die Patienten, die sich einer ATG-Therapie unterzogen (s. Tab. XVIII). Jedoch wurde von den insgesamt 39 Episoden mit Fieber jeder unserer Patienten mindestens einmal betroffen.

Bei nur sechs dieser 39 Episoden konnte klinisch oder mikrobiologisch eine Infektion eindeutig als Ursache des Fiebers nachgewiesen werden: Es sind dies die vier in 3.3.1. dargestellten Sepsisfälle sowie bei Patient 10 ein eitriges Zahngranulom. Dies verursachte zwei Episoden mit septischen Temperaturen. Sie ließen sich durch Antibiotikatherapie nicht beeinflussen. Der Patient entfieberte erst nach Zahnextraktion und lokaler chirurgischer Herdsanierung sowie nach der Normalisierung der Leukocytenzahlen.

Bei elf weiteren Episoden mit Fieber konnten mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht infektiöse Ursachen gefunden werden. Diese Ursachen waren in vier Fällen hypererge Reaktionen auf die Therapie mit heterologem ATG, in sieben weiteren Fällen Reaktionen auf die Ganzkörperbestrahlung und die KMT. Diese Episoden dauerten durchschnittlich 2.4 Tage (1 bis 7 Tage). Die Patienten entfieberten in allen diesen Fällen spontan.

Bei 22 Episoden mit Fieber konnte keine eindeutige Fieberursache gefunden werden. Sie waren mit einer Dauer von 76 Tagen für genau die Hälfte der Tage mit Fieber im LFI verantwortlich. Diese Episoden werden im folgenden als Fieber unbekannter Ursache (FUO) bezeichnet.

Die klinische Suche nach weiteren Symptomen einer Infektion blieb in diesen Fällen mit FUO erfolglos.

Insgesamt wurden bei zehn Episoden 27 x Blutkulturen (jeweils anaerob und aerob) abgenommen. Sie ergaben sämtlich kein Wachstum von Bakterien.

Die regelmäßige Mikrofloraanalyse ergab bei zwei Episoden mit FUO Hinweise auf eine disseminierte Candidiasis. Bei

Patient 12 mit Wachstum von Candida in Urin, Vagina und Rachen wurde daraufhin die systemische Antimykotikatherapie mit 5-Fluorcytosin begonnen. Der Patient entfieberte daraufhin, nachdem zuvor die Antibiotikatherapie mit insgesamt fünf Antibiotika erfolglos geblieben war.

Eine Virusisolierung aus Urin, Stuhl, dem Gurgelwasser und aus Bläschenabstrichen wurde in sechs Fällen mit FUO versucht. Der Virusnachweis gelang in keinem dieser Fälle. Bei Patient 14 konnte jedoch HBs-Ag (Australia-Ag) im Serum nachgewiesen werden. Dies stand jedoch in keinem zeitlichen Zusammenhang mit einer Episode mit FUO.

Bei fünf Episoden mit FUO wurde der serologische Nachweis einer Virusinfektion versucht. Es ergaben sich keine Hinweise für eine akute Infektion (negative IgM-Titer; keine AK-Titeranstiege). Bei 16 der 22 Episoden mit FUO fand der Fieberanstieg bei Leukocytenzahlen  $<1000/\mu\text{l}$  statt. Bei elf dieser 16 Episoden kam es erst nach einem dauerhaften Anstieg der Leukocyten auf Werte über  $1000/\mu\text{l}$  zur Entfieberung.

Bei sechs Episoden mit FUO wurde eine antiinfektiöse Therapie eingeleitet. In fünf dieser Fälle kam es unter der antiinfektiösen Therapie zur Entfieberung. Bei zwei Patienten führte die antiinfektiöse Therapie nicht zum Absinken des Fiebers. Diese Patienten entfieberten nach Absetzen der Antibiotikatherapie spontan.

Tabelle XVIII: Häufigkeit und Dauer von Episoden mit Fieber ( $T \geq 38.5^\circ\text{C}$ ) in Abhängigkeit von Fieberursachen und hämatologischer Therapie (s. Text).

|                                        | Episoden mit<br>$T \geq 38.5^\circ\text{C}$<br>(E) | Tage mit<br>$T \geq 38.5^\circ\text{C}$<br>(d) | Dauer einer<br>Episode mit<br>$T \geq 38.5^\circ\text{C}$<br>(d/E) | Episoden mit<br>$T \geq 38.5^\circ\text{C}$<br>pro Patient<br>(E/n) | Tage mit<br>$T \geq 38.5^\circ\text{C}$<br>pro Patient<br>(d/n) |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Gesamt                                 | 39                                                 | 152                                            | 3.9                                                                | 2.6                                                                 | 10.1                                                            |
| Infektionen als<br>Fieberursache       | 6                                                  | 50                                             | 8.3                                                                | 0.4                                                                 | 3.3                                                             |
| keine Infektionen<br>als Fieberursache | 11                                                 | 26                                             | 2.4                                                                | 0.7                                                                 | 1.7                                                             |
| FUO                                    | 22                                                 | 76                                             | 3.5                                                                | 1.5                                                                 | 5.1                                                             |
| ATG                                    | 4                                                  | 7                                              | 1.8                                                                | 1.3                                                                 | 2.3                                                             |
| CYT                                    | 5                                                  | 24                                             | 4.8                                                                | 1.7                                                                 | 8.0                                                             |
| KMT                                    | 30                                                 | 121                                            | 4.0                                                                | 3.2                                                                 | 13.3                                                            |

E = Anzahl der Episoden mit Fieber

d = Fiebertdauer in Tagen

n = Zahl der Patienten

FUO = Fieber unbekannter Ursache ('fever of unknown origin')

ATG = ATG-behandelte Patientengruppe (n=3)

CYT = Cytostatisch behandelte Patientengruppe (n=3)

KMT = Knochenmarktransplantierte Patienten (n=9)

## 4. DISKUSSION

### 4.1. Immunsuppression

#### 4.1.1. Diskussion unserer Ergebnisse

Bei allen unseren Patienten (außer einem) wurden während der Isolation im LFI Leukocytenwerte  $< 1000/\mu\text{l}$  festgestellt. Die Phase extremer Leukopenie ( $< 200/\mu\text{l}$ ) war bei den KMT-Patienten am ausgeprägtesten und dauerte ca. zwei Wochen. Dies ist als Folge der intensiven Konditionierungsbehandlung anzusehen.

Ein Teil der transplantierten Patienten erreichte ca. ein Monat nach KMT Granulocytenwerte  $> 1000/\mu\text{l}$ , während bei anderen dieser Anstieg verzögert war und erst nach Entlassung erfolgte. Die Ursachen hierfür sind nicht bekannt. Die relative Monocytose nach KMT weist auf eine forcierte Reifung, Proliferation und Freisetzung von Monocyten aus dem Knochenmark hin. Die periphere Monocytenkonzentration ist jedoch ein unsicherer Parameter des Funktionszustandes der mononukleären Phagocyten.

Die Literaturangaben über das Verhalten der unspezifischen Phagocyten nach KMT beruhen auf der Analyse meist weniger Einzelfälle.

Nach dem Angehen des Knochenmarks und dem Wiedererscheinen zirkulierender Granulocyten scheinen diese eine normale Funktion zu besitzen (29,170). Getestet wurde die Phagocytose und intrazelluläre Abtötung von *St. aureus* und *C. albicans*. Die Granulocyten zeigten eine normale gerichtete Migration auf chemotaktische Reize.

Die GVHD-Prophylaxe mit MTX hatte keinen negativen Effekt auf die Granulocytenfunktion (29), scheint jedoch die vollständige Normalisierung der Granulocytenzahlen zu verzögern. Diese tritt erst nach Absetzen von MTX ein (143). Dies zeigt, daß MTX auch in niedriger, immunsuppressiver Dosierung eine myelosuppressive Wirkung besitzt.

Die Opsonisierungskapazität der Patientenseren war im ersten Monat nach KMT leicht vermindert, danach im Normbereich (29). Dies steht in Obereinstimmung mit anderen Untersuchungen, die normale C3- und C4-Konzentrationen einen

Monat nach KMT und später fanden (125, 163).

Über die Funktionsfähigkeit des RES nach KMT ist wenig bekannt. Noel et al. konnten 1 und 22 Monate nach KMT eine normale Ag-Clearance nach i.v. Injektion von  $\varphi$ -X-174 Bakteriophagen nachweisen (125). Mit dem selben Testsystem zeigte sich auch eine normale Funktion des RES bei mit Ganzkörperbestrahlung konditionierten Hunden (163).

Die Literaturangaben deuten darauf hin, daß neben dem transitorischen quantitativen Mangel an Phagocyten, keine Funktionsstörung der unspezifischen Phagocytose vorliegt. Dies bedarf jedoch weiterer Bestätigung.

Für die konventionelle Cytostatika- und Strahlentherapie ohne anschließende KMT scheint dies nicht zu gelten. Über gestörte Migration von Granulocyten und Monocyten, sowie verminderte Phagocytose und intrazelluläre Abtötung von *C. albicans* und *Ps. aeruginosa* auch nach Beendigung kombinierter Chemotherapie wird berichtet (1); ebenfalls über die verminderte intrazelluläre Abtötung von *St. aureus*, *Ps. aeruginosa* und Pneumokokken nach lokaler (kraniospinaler) Strahlentherapie (7).

Die Störungen der spezifischen Immunabwehr waren wiederum bei unseren KMT-Patienten am stärksten ausgeprägt. Nach dem völligen Verschwinden aller zirkulierenden Leukocytenfraktionen erfolgte der Anstieg der Lymphocyten auf Werte  $>1000/\mu\text{l}$  schneller als der der Granulocyten. Die Mehrzahl der transplantierten Patienten erreicht diese Werte nach drei bis vier Wochen. Eine Woche nach KMT war auch eine hochgradige Zellverarmung in den lymphatischen Organen einschließlich des Thymus nachweisbar.

Von den acht Patienten, bei denen Immunglobulinbestimmungen nach KMT durchgeführt wurden, waren IgG und IgM in jeweils drei Fällen, IgA in vier Fällen erniedrigt. Da sieben der acht Patienten mehrfach Immunglobulingaben (v.a. IgG enthaltend) erhielten, dürfte die tatsächliche Verminderung der IgG-Fraktion größer gewesen sein. Therapeutische Immunglobulingaben kommen auch als Ursache der bei drei Patienten gefundenen IgG-Erhöhungen nach KMT in Frage. Bei einem Patienten war jedoch sieben Wochen nach KMT auch die IgM-Fraktion erhöht.

In der Literatur wird weitgehend übereinstimmend von einem kombinierten Immundefekt nach KMT berichtet (47, 51, 75, 87, 125, 163, 196). Ausmaß und Dauer dieses Immundefektes zeigen dabei erhebliche interindividuelle Unterschiede. Differenzen in den Histokompatibilitätseigenschaften zwischen Spender und Empfänger spielen für die Rekonstitution der Immunkompetenz eine wesentliche Rolle. Diese erfolgt schneller bei der Transplantation von syngenen als von allogenen Mark (51), in Abwesenheit einer GVHD schneller als bei manifester GVHD (125, 196).

Bestimmender Faktor der Rekonstitution der Immunkompetenz scheint die Wiederbesiedelung der lymphatischen Organe durch funktionsfähige Spenderzellen zu sein. Sie konnte auch im Thymus nachgewiesen werden (14). Welche Rolle der Thymus bei der Wiederherstellung des (zellulären?) Immunsystems nach KMT beim Menschen spielt, ist jedoch nicht ausreichend untersucht.

Bei der Mehrzahl der transplantierten Patienten normalisiert sich die Zahl der zirkulierenden Lymphocyten innerhalb von ein bis drei Monaten. Der Anstieg der T-Lymphocyten erfolgt dabei um ca. einen Monat später als der der B-Lymphocyten.

Alle Autoren stellten eine mäßige bis starke Verminderung der Ig-Klassen G, A und M fest. Die Angaben über das Wiedererreichen des Normbereiches schwanken zwischen 100 Tagen und neun Monaten nach KMT. Am längsten scheint hierfür die IgA-Fraktion zu benötigen.

Verschiedene in vivo-Funktionstestungen weisen auf eine tiefgreifende, den Zeitraum der Ig-Verminderung überdauernde, Funktionsstörung der humoralen Immunantwort hin. Auf die Exposition mit verschiedenen Test-Ag (Schafserythrocyten, Bakteriophagen, zellfreies Bakterien-Ag u.a.) kommt es zu keiner oder einer stark abgeschwächten AK-Produktion. Erst ca. ein halbes Jahr nach KMT werden diese Tests wieder normal.

Hingegen reagierten die Patienten auf Virusinfektionen oft mit ausreichendem Anstieg spezifischer AK (31, 75, 163, 193, 194). Jedoch blieb dieser in Einzelfällen auch vollständig aus (121, 122, 163).

In vitro-Provokationsteste der zellulären Immunabwehr, wie die Inkubation von Patientenlymphocyten mit inaktivierten allogenen Lymphocyten (MLC), sowie verschiedenen Mitogenen (Phytohämagglutinin, Pokeweed Mitogen, Concanavalin A u.a.) zeigten eine reguläre Blastentransformation und Proliferation. Diese Stimulierbarkeit der Lymphocyten war schon im ersten Monat nach KMT nachweisbar, jedoch quantitativ bis zu fünf Monaten verringert (47, 51, 75, 87, 125, 163). Es wurde auch eine normale Produktion von Migrations-Inhibitions-Faktor (einem Lymphokin, s. 1.1.1.) bereits vier bis sechs Wochen nach KMT in Gegenwart von Staphylokokkenlysate und Candida-Ag gefunden (47).

Im Gegensatz zu diesen in vitro-Testen fielen die Hauttestungen meist negativ aus. So trat ein Verlust der verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion auf verschiedene Bakterien- und Pilz-Ag nach KMT ein (verglichen mit der Reagibilität von Spender und Empfänger vor KMT). Ebenso mißlang die Sensibilisierung gegen Dinitrochlorbenzol (DNCB). Diese Anergie dauert von mehreren Monaten bis zu drei Jahren (75, 125).

Während die Gesamtzahl der T-Lymphocyten innerhalb von wenigen Monaten nach KMT wieder in den Normbereich zurückkehrt, bleibt das quantitative Verhältnis der Untergruppen dieser T-Lymphocyten ein Jahr lang und länger schwer verändert. Untersuchungen mit monoklonalen AK gegen Oberflächen-Ag auf T-Lymphocyten ergaben, daß der Anteil der Suppressor-T-Lymphocyten zu Lasten der Helfer-T-Lymphocyten erhöht ist (53, 55). Dieses Phänomen läßt sich als Ausdruck einer Toleranzentwicklung zwischen Transplantat und Empfänger interpretieren. Hierin könnte aber auch die Erklärung für die verzögerte Normalisierung der Funktionstests der spezifischen Immunantwort bei normaler B- und T-Lymphocytenzahl liegen.

Sechs unserer Patienten wurde ein mit ATG vorbehandeltes Spendermark transplantiert. Die Auswirkungen dieser Spendermarkinkubation auf die Rekonstitution des Immunsystems sind beim Menschen wenig bekannt, jedoch scheint nach der Transplantation eines T-Lymphocytenfreien Marks eine zumindest zeitweilige zelluläre Immundefizienz unvermeidbar.

Im Tierversuch konnte jedoch gezeigt werden, daß unter dem Einfluß des Empfängerthymus die transplantierten Stammzellen zu immunkompetenten T-Lymphocyten ausreifen (143).

Von dem transitorischen Mangel an unspezifischen Phagocyten und der länger dauernden kombinierten Immundefizienz läßt sich noch eine dritte Phase reduzierter Infektionsabwehr unterscheiden. Diese ist mit akuter und chronischer GVHD korreliert und beruht auf einer Beeinträchtigung spezifischer und unspezifischer Abwehrfaktoren.

Die Symptome einer mäßigen GVHD zeigten sich nur bei einem unserer Patienten, so daß die Disposition zu Infektionen auf dieser Grundlage keine wesentliche Rolle spielte. Dies läßt sich mit Vorsicht als Erfolg der ATG-Spendermarkinkubation interpretieren, wofür auch Untersuchungen an einigen anderen Patienten sprechen (144).

Die GVHD ist eine T-Lymphocytenabhängige Reaktion von Spenderzellen gegen verschiedene Zielorgane des Empfängerorganismus. Verantwortlich hierfür macht man Unterschiede der Histokompatibilitätseigenschaften zwischen Spender und Empfänger, wie sie auch bei HLA-identischen und MLC-negativen Kombinationen bestehen können.

Man nimmt an, daß bei Patienten ohne GVHD Suppressor-T-Lymphocyten die Bildung von gegen Spender-Ag gerichteten Zellklonen hemmen. Bei akuter GVHD konnte ein Mangel an Suppressor-T-Lymphocyten nachgewiesen werden (135). Die gesteigerte suppressorische Aktivität bei chronischer GVHD läßt sich hingegen als insuffizienter Kompensationsversuch interpretieren (146).

In schweren Fällen zeigen sich infolge einer lymphocytären Infiltration u.a. nekrotisierende Hauterscheinungen, Darm-schleimhautdefekte, sowie eine lymphocytäre Bronchitis (15, 16, 63). Im Rahmen dieser Organmanifestationen sind durchbrochene mechanische Barrieren und gestörte Funktionen der spezifischen und unspezifischen, lokalen Infektionsabwehr zu erwarten, welche zu mikrobieller Invasion prädisponieren können.

Lymphocyten von Patienten mit GVHD reagierten abgeschwächt auf verschiedene Mitogene, verglichen mit Patienten ohne GVHD. Sie zeigten ebenfalls einen höheren Anteil negativer

Hauttests und blieben länger anergisch gegen Sensibilisierungsversuche mit DNCB (75, 125).

Während bei Patienten ohne GVHD die AK-Produktion gegen verschiedene Test-Ag ein halbes Jahr nach KMT wieder normal war, blieb sie bei Patienten mit chronischer GVHD verringert, unabhängig davon, ob ihre GVHD immunsuppressiv behandelt wurde oder nicht (196).

Neben diesen Befunden reduzierter Immunkompetenz fanden sich jedoch auch Zeichen gesteigerter Aktivität. Die IgG- und IgM-Serumkonzentrationen sind bei vielen Patienten über den Normbereich hinaus erhöht (125). Bei chronischer GVHD wird auch über das Auftreten polyklonaler Hypergammaglobulinämien berichtet (146). Diese Befunde kann man als Zeichen einer Immunreaktion gegen den Empfängerorganismus werten.

In diesem Zusammenhang ist u.U. auch die beschriebene Anti-Tumorstimmung der GVHD zu verstehen ("graft-versus-leukemia", 188).

Eine Vielzahl pathologischer Immunmechanismen konnte nachgewiesen werden, denen eine gestörte Regulation der Immunantwort auf der Basis interlymphocytärer Kooperation gemeinsam ist (45, 58, 135). Eine einheitliche Erklärung für das Phänomen gesteigerter Immunaktivität der Spenderzellen gegen Empfänger-Ag und gleichzeitig abgeschwächter Immunantwort auf Dritt-Ag besteht jedoch nicht.

#### 4.1.2. Immunsuppression und Infektion

Die vier Sepsisfälle bei unseren Patienten ereigneten sich in kritischen Phasen der hämatologischen Therapie: Bei Patient 6 in der Zeit zwischen zwei Chemotherapiezyklen, bei Patient 15 während der Konditionierung, bei Patient 11 in der frühen post-Transplantationsphase und bei Patient 2 im Verlauf der Transplantationsabstoßung. Am Tag des Fieberanstiegs (bzw. am Tag des Erregernachweises in der Blutkultur) betrug die Leukocytenkonzentration 500/ $\mu$ l (bzw. 600/ $\mu$ l, 50/ $\mu$ l (bzw. 50/ $\mu$ l), 500/ $\mu$ l (bzw. 500/ $\mu$ l) und 400/ $\mu$ l, davon "12" Granulocyten (bzw. 50/ $\mu$ l).

Auf den Zusammenhang zwischen Granulocytopenie und der Gefährdung durch Infektionen wird von verschiedenen Autoren hingewiesen (20, 21, 23, 60, 102, 114).

Dieses Risiko sinkt mit steigender Granulocytenzahl, wobei bei Werten  $>1000/\mu\text{l}$  dieser Effekt nur noch gering und bei Werten  $>1500/\mu\text{l}$  nicht mehr nachweisbar ist (20).

Auch bei Isolierung (im LFI oder LI) und prophylaktischer Antibiotikagabe bleibt diese Beziehung gültig (21, 102).

Bei Granulocytenwerten  $<100/\mu\text{l}$  steigt neben dem Infektionsrisiko auch das Risiko, an der jeweiligen Infektion zu sterben (114). Der klinische Ausgang einer Infektion ist jedoch auch davon abhängig, ob die Granulocytenkonzentration im Lauf der Infektion ansteigt oder nicht (20).

Das Risiko, an einer Sepsis zu erkranken, ist im ersten Monat nach KMT am höchsten. Das gilt auch generell für Infektionen, die durch Bakterien oder Pilze hervorgerufen werden (193, 194). Die extreme Granulocytopenie bis Agranulocytose in dieser Phase muß als wesentlicher Risikofaktor hierfür gelten. Ihre Bedeutung (neben anderen Faktoren, wie der Strahlen- und Cytostatikaschädigung der Darmschleimhaut, verminderter Opsonisierungskapazität und der Insuffizienz der spezifischen Immunabwehr) wird dadurch bestätigt, daß sich bei extremer Granulocytopenie das Risiko, an einer Sepsis zu erkranken, durch tägliche Granulocytentransfusionen senken läßt (31, 37, 167, 192). Die transfundierten Granulocyten entfalten ihre positive Wirkung auch ohne daß es zu einem meßbaren Anstieg der zirkulierenden Granulocyten kommt (37). Man stellt sich vor, daß die nachweisbare zufällige Abwanderung in den Extravasalraum bzw. die gerichtete Migration in Entzündungsherde zu einer "Aufsättigung" des Gewebepools an Granulocyten führt (117) und somit die Generalisierung einer Infektion verhindert wird.

Im Rahmen der Leukopenie waren bei unseren Patienten zu Beginn der Sepsis neben den Granulocyten auch die Lymphocyten verringert. Die beiden Patienten, deren Immunglobulinspiegel zu diesem Zeitpunkt bestimmt worden war, zeigten zusätzlich in einem Fall eine IgM-Verminderung, im anderen Fall eine Verminderung von IgG, IgA und IgM.

Bodey et al. wiesen nach, daß eine quantitative Verringerung der zirkulierenden Lymphocyten (auch ohne gleichzeitige Granulocytopenie) das Risiko, an einer Infektion zu erkranken, erhöht (20). Es ist also möglich, daß auch Störungen der spezifischen Immunabwehr an der Pathogenese unserer vier Sepsisfälle beteiligt waren.

Die kombinierte Immundefizienz nach KMT wird jedoch eher mit einer Disposition zu Infektionen mit Viren und Protozoen in Zusammenhang gebracht, deren Häufigkeitsgipfel bei drei bis vier Monaten nach KMT liegt (193, 194). Von den in 4.1.1. dargestellten Funktionstesten konnte zwischen der protrahierten Anergie auf DNCB und Infektionen mit VZV eine positive Korrelation nachgewiesen werden (6). Der pathologische Immunmechanismus, der den beiden Zoster-Erkrankungen unserer Patienten einen Monat und zwei Monate (wurde erst nach Entlassung manifest) nach KMT zugrunde lag, ist allerdings nicht bekannt.

Trotz des kombinierten Immundefektes nach KMT sinkt nach erfolgreichem Angehen des Transplantats bei Patienten ohne GVHD einen Monat nach KMT das Risiko, an einer Infektion zu erkranken. Bei Patienten mit schwerer GVHD bleibt das Infektionsrisiko jedoch hoch, wobei interstitielle Pneumonien die größte Rolle spielen. Über die Hälfte der Patienten, die einen Monat nach KMT noch leben, erkranken an einer interstitiellen Pneumonie, von denen ca. 60 % an dieser Komplikation sterben (36, 121, 122, 194). Damit stellen interstitielle Pneumonien eine der häufigsten Todesursachen nach KMT dar (26, 36, 62, 174). Die knappe Hälfte dieser Fälle sind idiopathisch, während unter der Vielzahl möglicher Erreger das CMV am häufigsten ist (121, 122, 193, 194).

Immunreaktionen zwischen Spenderzellen und Empfängerorganismus scheinen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der interstitiellen Pneumonien zu spielen. Dafür spricht, neben der statistisch signifikanten Korrelation mit schwerer GVHD (121, 122, 193, 194) auch die Feststellung, daß bei syngener Transplantation diese Erkrankung relativ selten ist (191). Neben der in 4.1.1. skizzierten Immundefizienz bei GVHD könnte zumindest bei den CMV-assoziierten Fällen eine Aktivierung von Virus-DNA aus Spender- oder Empfängerlymphocyten

im Rahmen einer Immunreaktion zwischen allogenen Lymphocyten ursächlich beteiligt sein (138).

Außer der erhöhten Disposition zu Infektionen spielen gestörte Immunreaktionen auch für den Ausgang einer interstitiellen Pneumonie eine Rolle:

1. Patienten, die mit einer ausreichenden Produktion spezifischer AK auf eine CMV-Infektion reagieren, hatten eine bessere Prognose als Patienten, bei denen die Serokonversion ausblieb (17, 121, 122, 193, 194).
2. Patienten, bei denen ein deutlicher Anstieg cytotoxischer Effektorzellen (cytotoxische T-Lymphocyten, NK-Zellen, K-Zellen) gegen CMV-infizierte Zellen im Verlauf einer CMV-Infektion beobachtet wurde, erholten sich. Patienten, bei denen dieser Anstieg ausblieb, erlagen der CMV-Infektion (133).

Bei keinem unserer Patienten wurde eine interstitielle Pneumonie diagnostiziert. Dies könnte man als Hinweis darauf werten, daß die beste Prophylaxe dieser Komplikation eine erfolgreiche Verhinderung der GVHD darstellt. Es bleibt jedoch zu bedenken, daß nur sechs von sieben allogenen transplantierten Patienten länger als zwei Monate nach KMT noch lebten, während der Häufigkeitsgipfel dieser Erkrankung bei zwei bis drei Monaten nach KMT liegt (194).

Sechs Monate nach KMT ist die infektionsbedingte Morbidität und Mortalität nur mehr gering, allerdings bei chronischer GVHD weiterhin relativ erhöht. Interstitielle Pneumonien sind in diesem Zeitraum nur noch selten. Die häufigsten Krankheitserreger sind jetzt grampositive Kokken (v.a. Pneumokokken und St. aureus) und Viren (6).

#### 4.2. Mikrofloraveränderungen

##### 4.2.1. Suppression der endogenen Mikroflora

Das hypothetische Ziel der Keimfreiheit unserer Patienten wurde auch mit Hilfe eines LFI, sowie der prophylaktischen Gabe von Antibiotika und Antiseptika nicht erreicht. Der Anteil steriler mikrobiologischer Kontrollen betrug je nach untersuchter Region 94 % (Venenkathetersystem), 86 %

(Haut), 55 % (Urin), 35 % (Vornhaut), 33 % (Vagina), 22 % (Nase), 16 % (Stuhl) und 4 % (Rachen).

Als mögliche Ursachen hierfür kommen in Frage: Die endogene Mikroflora war primär nicht empfindlich gegen die angewandten Antiziotika. Es kam zur Selektion resistenter Stämme im Verlauf der Dekontamination. Die Antibiotika und Antiseptika verteilten sich nicht oder nur in unzureichender Konzentration in allen mikrobiell besiedelten Räumen. Die Isolation war unvollständig, so daß es zur Transmission und Kolonisation mit resistenten Keimen oder zur Kolonisation von insuffizient dekontaminierten Regionen durch beliebige Keime kommen konnte.

Wahrscheinlich waren mehrere Mechanismen für das Phänomen der "Therapieversager" verantwortlich:

Wir konnten bei zwei Patienten die Selektion resistenter *St. epidermidis*-Stämme beobachten und fanden bei einem weiteren Patienten multiresistente Enterokokken.

Die Dekontamination des Oropharynx beschränkte sich bei unseren Patienten auf die Gabe lokaler Antimykotika, während kein Versuch unternommen wurde, die Nasenschleimhaut zu dekontaminieren. Es ist möglich, daß von diesen Keimreservoirnen aus eine Wiederbesiedelung dekontaminierter Regionen erfolgte. Dieser Mechanismus kann bei der Kolonisation des Intestinaltraktes mit *St. epidermidis* und *C. albicans* bei einem Teil der Patienten beteiligt gewesen sein.

Während die Luftkeimbestimmungen und die mikrobiologischen Kontrollen der Nahrungsmittel auf eine hervorragende Qualität der Isolation schließen lassen, muß die Möglichkeit der Transmission durch Kontakt mit kontaminierten Oberflächen (Kittel, Stethoskop u.a.), besonders für grampositive Koken und Hefen, weiterhin berücksichtigt werden.

Unsere Vermutung, daß sowohl eine unvollständige Dekontamination als auch eine unvollständige Isolation eine weitergehende Mikroflorasuppression verhinderten, wird durch zwei Untersuchungen an ebenfalls isolierten (LI, LFI) und dekontaminierten Patienten bestätigt. Den Untersuchern gelang durch Bakterientypisierung der Nachweis von persistierenden endogenen Keimen und von Kontaminationen durch exogene Keime (24, 40).

Viele Studien über die Mikrofloraveränderungen unter gnotobiotischer Pflege (Isolation, prophylaktische Antibiotika) sind durchgeführt worden. Sie stammen von KMT-Patienten (36, 76, 127, 187) und konventionell behandelten Patienten mit hämatologischen Krankheiten, überwiegend akuten Leukämien (21, 24, 40, 43, 99, 130, 131, 136, 149, 197). Trotz der in diesen Studien angestrebten "totalen" Dekontamination gelang es in keinem Fall, Keimfreiheit in allen Regionen für die gesamte Studiendauer zu erreichen. Dies gilt auch für Studien, die sehr intensive Bemühungen unternahmen, einen keimfreien Zustand zu erzielen, wie die lokale Applikation von Mehrfachkombinationen von Antibiotika und Antiseptika in Mund, Rachen, Nase, Vagina und perianaler Zone. Das Ausmaß der Mikroflorasuppression variiert jedoch stark zwischen den Untersuchern.

Die meisten Erfahrungen wurden mit der Suppression der Darmflora gesammelt. Drei deutsche Studien berichten über einen höheren Prozentsatz steriler Stuhlproben als wir ihn feststellen konnten (43, 99, 127). Bei diesen kamen neben den auch bei uns eingesetzten Neomycin, Colistin (oder Polymyxin B) und Nystatin (oder Amphotericin B) zusätzlich auch Bacitracin oder ein Cephalosporin (Cefazolin) zur Anwendung, was bei der Mehrzahl unserer Patienten nicht der Fall war. Die Wirkung dieser Substanzen besonders auf die bei uns dominierende grampositive Flora, mag zu diesen Unterschieden beigetragen haben.

Über die quantitativ erfolgreichsten Versuche einer Dekontamination des unteren Intestinaltrakts werden in vier amerikanischen Studien berichtet, die mit dem GVN-Schema arbeiteten (102, 131, 149, 197). Der Anteil der Stuhlproben ohne Wachstum von Bakterien lag bei ca. 90 bis 100 %. Die Angaben über das Pilzwachstum schwanken jedoch stark und spiegeln die unterschiedliche Dosierung des Nystatins wieder. In der Studie von Schimpff et al., in der Nystatin sehr hoch dosiert wurde ( $30 \times 10^6$  IU/d), zeigte keine der Stuhlproben mehr mikrobielles Wachstum (149). Diese Studien wurden zwischen 1970 und 1975 abgeschlossen und ihre Ergebnisse konnten in einer neueren Studie, die ebenfalls mit dem GVN-

Schema arbeitete, nicht reproduziert werden (136). Der Prozentsatz steriler Stuhlproben betrug hier 34 %. Die Mehrzahl der persistierenden Erreger stellten gramnegative Stäbchen (*Klebsiella*, *E. coli* u.a.). Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens wäre die wachsende Gentamycinresistenz der gramnegativen Flora, wie sie bei nosokomialen Infektionen nachgewiesen werden konnte (109).

Die zitierten Studien geben keine detaillierten Auskünfte über den Einfluß parenteraler Antibiotikatherapie auf die Darmflora. Bei vier von sechs Patienten wurde jedoch erst unter zusätzlicher parenteraler Antibiotikatherapie eine zeitweilige "Darmsterilisierung" erreicht. Das unterschiedliche Wirkungsspektrum der parenteralen Antibiotika, sowie ihre bessere Gewebegängigkeit (damit die Möglichkeit der Saniierung mikrobiell besiedelter Herde, die für die nicht resorbierbaren Antibiotika nicht erreichbar sind) müssen als Ursachen hierfür angesehen werden.

Ein eventuell unterschiedlicher Gebrauch parenteraler Antibiotika mag demnach am Zustandekommen der differierenden Ergebnisse der einzelnen Studien mitbeteiligt gewesen sein. Der Rachen unserer Patienten erwies sich, gemessen am Anteil steriler Abstriche (4 %) von allen untersuchten Regionen, als am weitaus unempfindlichsten gegen den Versuch einer Dekontamination. Dies steht in Obereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersucher (43, 76, 99, 102, 127, 149). Es gelingt offensichtlich nicht, im Oropharynx eine ausreichende und gleichmäßig verteilte Konzentration der antimikrobiellen Wirkstoffe konstant aufrechtzuerhalten. Als Ursachen hierfür kommen die geringe Verweilzeit dieser Substanzen, sowie die anatomischen Besonderheiten des Oropharynx in Frage, die den Mikroorganismen das Überleben in "ökologischen Nischen" ermöglichen.

Die quantitativ erfolgreichste Dekontamination gelang an der Haut mit 86 % sterilen Abstrichen. Entsprechend waren auch nur 6 % der Abstriche von den Venenkathetersystemen mikrobiell kontaminiert. Die Mehrzahl der Hautabstriche stammt allerdings vom Rücken der Patienten. Bodey und Rosenbaum weisen darauf hin, daß die Dekontamination der verschiedenen Hautregionen unterschiedlich erfolgreich gelingt, z.B. in

der Perianalregion nur sehr unvollständig ist (24). Yates und Holland (197) konnten nachweisen, daß neben der Suppression der endogenen Hautflora durch die Antiseptika und der Isolierung vor der Krankenhausflora auch die Dekontamination des Intestinaltrakts zur Reduzierung der Hautflora beiträgt. Vermutlich wird hierdurch die Rekolonisierung der Haut durch Teile der Darmflora verhindert. Die Genitalflora, v.a. der weiblichen Patienten, zeigte bei einem höheren Anteil steriler mikrobiologischer Kontrollen eine weitgehende Übereinstimmung mit der Stuhlflora. Oben genannte Rekolonisierung kann hierfür verantwortlich gewesen sein.

#### 4.2.2. Qualitative Veränderungen der Darmflora

Alle unsere Patienten zeigten im Verlauf der Dekontamination charakteristische Darmfloraveränderungen. Innerhalb einiger Tage verschwand die gramnegative Flora vollständig aus den Stuhlproben. Das spontane Wiedererscheinen dieser Keime nach Absetzen der prophylaktischen Antibiotika läßt jedoch vermuten, daß diese nicht vollständig eliminiert werden konnten, sondern nur soweit supprimiert wurden, daß sie sich einem bakteriologischen Nachweis entzogen.

Zu einer Besiedelung mit gegen die Dekontaminationssubstanzen resistenten gramnegativen "Hospitalkeimen" (Pseudomonaden, Klebsiellen u.a.) kam es nicht. Dies spricht für eine ausreichende Isolation.

An die Stelle der gramnegativen Keime trat eine grampositive Flora, unter der Streptokokken, St. epidermidis und Sproßpilze der Candidagruppe weitaus am häufigsten zu finden waren. Primäre und sekundäre Antibiotikaresistenz können die Dominanz der grampositiven Kokken befriedigend erklären, die auch in Anbetracht der Antibiotikaauswahl zu erwarten war. Auf Anaerobier wurde in dieser Phase der Studie nicht untersucht.

Der Nachweis von Candida im Stuhl von neun Patienten beruht jedoch wahrscheinlich nicht auf dem Resistenzproblem. Resistenz von Candida gegen Amphotericin B und Nystatin

gilt als extrem selten. Hofstra et al. fanden starke Schwankungen der Nystatin-Konzentration in den Faeces, mit einem hohen Anteil von Stuhlproben, die einen Nystatingehalt unterhalb der Nachweisgrenze aufwiesen (86). Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich, daß sich das Nystatin sehr ungleichmäßig in den Faeces verteilte (schlechte Löslichkeit). Ob dies auch im gleichen Maße für das chemisch fast identische Amphotericin B gilt, bedarf der Klärung. Durch starke Dosissteigerung scheinen sich die pharmakologischen Nachteile des Nystatins kompensieren zu lassen (149).

*St. epidermidis*, Enterokokken und *Candida*-Sproßpilze waren auch die häufigsten Vertreter der unter Dekontamination persistierenden Darmflora in einer Untersuchung von Kurrle et al. (99).

Es ist wenig darüber bekannt, welche Keime unter dem quantitativ so wirksamen GVN-Schema persistierten. Bodey und Rosenbaum (24), die ebenfalls mit der GVN-Kombination, sowie einer ähnlichen Kombination (Paromomycin, Polymyxin B, Vancomycin sowie verschiedenen Antimykotika) arbeiteten, berichten über die Elimination aller vor Aufnahme nachweisbaren *St. epidermidis*-Stämme, sowie von 114 von 115 Streptokokken-Stämmen im Verlauf der Dekontamination. Verschiedene Pilze, sowie Lactobazillen und Pseudomonaden erwiesen sich als am unempfindlichsten gegen die prophylaktischen Maßnahmen. Auf den hohen Anteil gramnegativer Keime (*Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* u.a.) in einer neueren GVN-Studie (136) wurde bereits hingewiesen. Über die Kolonisation des Intestinaltrakts von ca. einem Viertel ihrer mit GVN behandelten Patienten, wiederum mit gramnegativen Keimen (Pseudomonaden) berichten Schimpff et al. (147, 148). Besonders vor dem Hintergrund der starken Anaerobiersuppression mit dem GVN-Schema (24, 102, 131) erscheinen diese neueren Tendenzen bedenklich.

Erste Erfahrungen mit dem Konzept der selektiven Dekontamination wurden an Patienten mit AA, akuten Leukämien, sowie anderen onkologischen Erkrankungen gesammelt, die entweder konventionell oder mit KMT behandelt wurden (70, 71, 72, 89, 157, 160, 178, 183, 186).

Die Patienten waren in normalen Mehrbettzimmern, unter persönlicher Isolation und in LI, bzw. LFI untergebracht. Guist und van Furth arbeiteten mit einer Kombination aus Neomycin (oder Kanamycin), Colistin (oder Polymyxin B), Nalidixinsäure und Amphoterizin B (oder Micronazol), die sie in einer als KR-insensitiv angesehenen Dosierung verabreichten. Sie erzielten bei acht von neun Patienten eine erfolgreiche Dekontamination der gramnegativen Darmflora. Die anaerobe Darmflora blieb von den Maßnahmen unbeeinflusst (71).

Indem sie TMP/SMX, Nalidixinsäure oder Colistin mit Amphoterizin B kombinierten, gelang es Steiffert et al. bei ca. einem Viertel ihrer Patienten Enterobacteriaceae und Pseudomonaden vollständig, bei den restlichen zumindest quantitativ zu supprimieren. Enterokokken blieben unverändert in der Darmflora (157).

Mit TMP/SMX allein (72, 89) oder in Kombination mit Amphoterizin B (160) wird ebenfalls über eine Suppression der gramnegativen Flora (einschließlich *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* und *Pseudomonas*) berichtet. Enterokokken und Anaerobier stellen den größten Anteil der persistierenden Darmflora.

Gegen die eingesetzten Chemotherapeutika resistente gramnegative Keime wurden in mehreren dieser Studien nachgewiesen (72, 157, 160, 178). De Vries-Hospers et al. konnten jedoch zeigen, daß der Anteil resistenter Keime vor, während und nach der Dekontamination gleich ist und neuverschienene resistente Stämme ca. innerhalb einer Woche wieder aus der Darmflora verschwinden. Die Autoren machen hierfür die erhaltene KR verantwortlich (178).

Dem steht ein Bericht über zwei Sepsisfälle durch TMP/SMX resistente Erreger (1 x *E. coli*; 1 x *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae*) gegenüber, an denen zwei granulocytopenische Patienten verstarben, die prophylaktisch TMP/SMX erhalten hatten (190). Die gramnegative Darmflora dieser Patienten war vor Beginn der TMP/SMX-Prophylaxe TMP/SMX-sensibel. In beiden Fällen war jedoch eine Sepsis durch andere Erreger vorausgegangen, die antibiotisch behandelt worden war. Folgende Hypothese ist denkbar: Die Antibiotikatherapie hat

zu einer Suppression der Anaerobierflora geführt, worauf es zur Ausbreitung einer resistenten Flora kam, die u.U. schon bei Aufnahme latent vorhanden war.

Als Konsequenz hieraus sollte eine antimikrobielle Dekontamination (sowohl nach dem Konzept der 'totalen' Dekontamination als auch nach dem Konzept der 'selektiven' Dekontamination) nur unter regelmäßiger bakteriologischer Kontrolle der Intestinalflora durchgeführt werden.

#### 4.2.3. Mikrofloraveränderungen und Infektionen

Die bei unseren Patienten unter den Bedingungen von Isolation und Dekontamination weitaus am häufigsten identifizierten Keime waren *St. epidermidis* und Enterokokken. Sie waren je einmal die Erreger einer Harnwegsinfektion. Keiner der bakteriologisch dokumentierten Sepsisfälle ging zu ihren Lasten. Ein abschließendes Urteil über die Pathogenität dieser Keime für Patienten mit einer unseren Patienten vergleichbaren Disposition zu Infektionen erlaubt dies nicht. *St. epidermidis* galt lange Zeit als apathogen. Er wird jedoch immer häufiger in Zusammenhang mit Septikämien gebracht. Als hierzu beitragende Faktoren werden die Multi-resistenz dieser Keime, die zunehmende Zahl von Patienten mit schwer gestörter Infektionsabwehr (besonders KMT-Patienten) und der Gebrauch langliegender Venenkatheter genannt (13, 35, 172, 198).

Wade et al. (184) berichten, daß orale antibiotische Dekontamination ohne eine gegen *St. epidermidis* hochwirksame Komponente (wie Vancomycin) bei granulocytopenischen Patienten zu einem Anstieg von Septikämien mit *St. epidermidis* führte. Sie erklären dies durch eine Kolonisation von Mund- und Darmschleimhaut durch diesen Erreger bei gleichzeitiger Mukosaschädigung durch Cytostatika oder Strahlenwirkung.

Die Erreger der Septikämien unserer Patienten waren zweimal *E. coli*, sowie je einmal *St. viridans* und Streptokokken der Gruppe B. Vertreter der selben Spezies waren in allen Fällen in den routinemäßigen Mikroflorakontrollen vorher nachweisbar gewesen: *E. coli* in einem Fall im Stuhl, im

anderen in Stuhl und Vagina; Streptokokken der Gruppe B im Anal- und Rachenabstrich; *Str. viridans* im Nasopharynx. Auf den Zusammenhang zwischen Kolonisation im unteren Verdauungstrakt und Bakteriämien weist Young (198) hin. 71 % aller Bakteriämien mit gramnegativen Keimen ging eine Kolonisation des Gastrointestinaltrakts voraus. Die Chance, an einer Bakteriämie zu erkranken, ist dabei abhängig von der Art des Erregers. 42 % (bzw. 2 %) der Patienten, die mit *Ps. aeruginosa* kolonisiert (bzw. nicht kolonisiert) waren, entwickelten eine Bakteriämie mit *Pseudomonas*. Bei Besiedelung mit *K. pneumoniae* betrug der Prozentsatz 24 % (bzw. 0 %) und mit *E. coli* 14 % (bzw. 5 %). Die Differenz bei *E. coli* war jedoch nicht signifikant. Das hohe Risiko einer *Pseudomonas*-Infektion nach Besiedelung mit diesem Keim wird auch von anderen Autoren bestätigt (21, 148). Alle Autoren arbeiteten mit dem Konzept der totalen Dekontamination, weshalb eine reduzierte KM pathogenetisch wirksam gewesen sein kann.

*Pseudomonaden* und *Klebsiellen* waren unter der Dekontamination bei unseren Patienten aus allen kontrollierten Bereichen verschwunden.

Auf die Bedeutung des nur unbefriedigend zu dekontaminierenden Oropharynx als Keimreservoir und Eintrittspforte für Infektionen wird hingewiesen (76, 102).

#### 4.3. Infektionen

##### 4.3.1. Wirksamkeit prophylaktischer Maßnahmen

Um den Erfolg der prophylaktischen Maßnahmen einordnen zu können, sollen unsere Ergebnisse mit denen anderer Untersuchungen verglichen werden. In Tabelle XIX sind einige Daten klinischer Studien wiedergegeben, in denen Patientenkollektive unter Dekontamination und z.T. zusätzlicher Isolation mit Kontrollgruppen verglichen wurden. Weitere Angaben zu diesen Studien sind im Anhang zusammengestellt. Unsere Ergebnisse liegen im weitgesteckten Rahmen der zitierten Studien. Diese stimmen alle darüber ein, daß mit Hilfe prophylaktischer Maßnahmen eine Verringerung infektiöser Kompli-

kationen, sowie letaler Infektionen zu erreichen ist. Das Ausmaß dieser Verringerung schwankt dabei jedoch erheblich zwischen den einzelnen Studien. Ein Rückschluß hieraus auf die Effektivität der jeweils eingesetzten Methodik ist aus mehreren Gründen wenig sinnvoll:

1. Die untersuchten Patientenkollektive sind nur schwer zu vergleichen, was Grundkrankheit und Therapie betrifft (s. Anhang). Ausdruck hierfür sind die differierenden Ergebnisse der Kontrollgruppen, sowie die unterschiedliche Dauer der Phasen mit extremer Granulocytopenie.
2. Die Kriterien der Diagnose einer Infektion waren bei den einzelnen Untersuchern nicht einheitlich (z.B. die Mitbeziehung von Episoden mit Fieber unklarer Ursache).

In zwei der in Tabelle XIX zitierten Studien wurde auch die Wirksamkeit von Isolation alleine untersucht. In beiden Fällen war der Erfolg der Infektionsprophylaxe weniger ausgeprägt, als bei kombinierter Isolation und Dekontamination. Die Untersucher berichten jedoch über eine deutliche Verringerung von Infektionen der Atemwege (42, 197).

Totale Dekontamination unter den Bedingungen des normalen Stationsbetriebes wurde in drei Studien angestrebt (102, 149, 197). Zwei dieser Studien erzielten nur sehr unbefriedigende Ergebnisse, während in der Studie von Schimpff et al. (149) Dekontamination allein annähernd so erfolgreich war, wie Dekontamination unter den Bedingungen strikter Isolation. Rodriguez et al. (142) gaben prophylaktisch Antibiotika sowohl isolierten als auch unisolierten Patienten. Die isolierte Gruppe entwickelte signifikant weniger schwere und letale Infektionen. Zum jetzigen Zeitpunkt kann also die Gabe prophylaktischer Antibiotika, die zu einer starken Verminderung der KR führen, ohne zusätzliche Isolation nicht empfohlen werden.

Drei der in Tabelle XIX aufgeführten Studien arbeiteten mit prophylaktischen Chemotherapeutikagaben, die so dosiert wurden, daß eine schwere Beeinträchtigung der KR nicht zu erwarten war. Zwei arbeiteten mit TMP/SMX alleine (72, 89), während bei Sleijfer et al. (157) auch andere Substanzen eingesetzt wurden. Zwei dieser Untersuchungen wurden in

Tabelle XIX: Die Wirksamkeit von Isolation und prophylaktischer Antibiotikagabe in der Verhütung von Infektionen. Auswertung von Literaturangaben.

| Patientenzahl                                | n | P | 14                | 42   | 51   | 22   | 25   | 22   | 24   | 24   | 22   | 28   | 22   | 27   | 39   | 27   | 33 | 33 | 33 | 47 | 45 | 46 | 53 | 59 | 80 |
|----------------------------------------------|---|---|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                                              |   | K | -                 | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  |
| Hughes (89)                                  |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gurwith (72)                                 |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Sleijfer (157)                               |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Storring (165)                               |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Clift (36)                                   |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Ribas-Mundo (136)                            |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Bodey (23)                                   |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Yates (197)                                  |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Levine (102)                                 |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Schimpff (149)                               |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Kurrle (99)                                  |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Dietrich (42)                                |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| eigene Daten                                 |   |   |                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                              |   | P | 14                | 42   | 51   | 22   | 25   | 22   | 24   | 24   | 22   | 28   | 22   | 27   | 39   | 27   | 33 | 33 | 33 | 47 | 45 | 46 | 53 | 59 | 80 |
|                                              |   | K | -                 | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  |
| Studiendauer in Tagen (d x 1/n)              |   | P | 47.5              | 55.7 | 42.0 | 47.0 | 54.0 | 42.0 | 34.2 | 37.0 | 17.5 | 45.2 | 41.7 | 25.8 | 15.3 | 339  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Tage mit Granulocyten (<100/ $\mu$ l/ x 1/n) |   | P | 9.6 <sup>1)</sup> | 13.9 | -    | 22.1 | 15.1 | 17.9 | 16.8 | -    | 15.5 | 16.0 | 9.6  | 6.7  | -    |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                              |   | K | -                 | 7.5  | -    | 27.5 | -    | 18.8 | 5.6  | -    | 18.2 | 15.0 | 10.0 | 6.4  | -    |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infektionen (x 1/n)                          |   | P | 1.20              | -    | 0.77 | 1.13 | -    | -    | -    | -    | 0.34 | 0.44 | 0.53 | 0.17 | 0.25 | 1.48 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                              |   | K | -                 | -    | 1.42 | 3.00 | -    | -    | -    | -    | 0.88 | 1.39 | 0.98 | 0.73 | 0.67 | 3.10 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infektionen (x 1/d/n)                        |   | P | 0.38              | -    | 0.40 | 0.57 | -    | -    | -    | -    | 0.83 | 0.44 | 0.62 | 0.32 | 0.97 | 0.31 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                              |   | K | -                 | -    | 0.83 | 1.10 | -    | -    | -    | -    | 2.40 | 1.35 | 1.15 | 1.47 | 2.29 | 0.73 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| schwere Infektionen (x 1/n)                  |   | P | 0.57              | 0.83 | 0.36 | 0.17 | 0.14 | 0.26 | 0.24 | -    | 0.07 | -    | -    | -    | 0.15 | -    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                              |   | K | -                 | 1.06 | 0.67 | 1.00 | 0.50 | 0.87 | 0.42 | -    | 0.50 | -    | -    | -    | 0.37 | -    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| schwere Infektionen (x 1/d/n)                |   | P | 0.17              | 0.63 | 0.19 | 0.09 | 0.06 | 0.22 | 0.14 | -    | 0.07 | -    | -    | -    | 0.58 | -    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                              |   | K | -                 | 1.35 | 0.41 | 0.37 | 0.33 | 0.99 | 0.37 | -    | 0.49 | -    | -    | -    | 1.24 | -    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Bakteriämien (x 1/n)                         |   | P | 0.29              | -    | 0.05 | 0.17 | 0.09 | -    | -    | -    | 0.11 | 0.22 | 0.13 | 0.06 | 0.03 | 0.08 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                              |   | K | -                 | -    | 0.16 | 0.75 | 0.25 | -    | -    | -    | 0.21 | 0.52 | 0.37 | 0.15 | 0.21 | 0.18 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Bakteriämien (x 1/d/n)                       |   | P | 0.08              | -    | 0.02 | 0.09 | 0.04 | -    | -    | -    | 0.26 | 0.22 | 0.15 | 0.11 | 0.13 | 0.02 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                              |   | K | -                 | -    | 0.10 | 0.28 | 0.17 | -    | -    | -    | 0.57 | 0.51 | 0.43 | 0.31 | 0.72 | 0.04 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| letale Infektionen (x 1/n)                   |   | P | 0.14              | 0.10 | 0.00 | 0.17 | 0.00 | -    | -    | -    | 0.09 | 0.09 | 0.02 | 0.04 | 0.00 | 0.03 | -  |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                              |   | K | -                 | 0.16 | 0.12 | 0.52 | 0.21 | -    | -    | -    | 0.21 | 0.25 | 0.27 | 0.22 | 0.17 | 0.15 | -  |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Remissionsraten (x 1/n)                      |   | P | -                 | 0.69 | 0.77 | 0.54 | 0.45 | 0.63 | 0.61 | 0.50 | -    | 0.61 | -    | -    | -    | -    | -  |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                              |   | K | -                 | 0.49 | 0.56 | 0.24 | 0.43 | 0.62 | 0.49 | 0.46 | -    | 0.55 | -    | -    | -    | -    | -  |    |    |    |    |    |    |    |    |

1) Tage mit Leukocyten  $\geq 200/\mu$ l (x 1/n); P=Dekontaminierte und isolierte Patientengruppe; K=Kontrollgruppe

üblichen Mehrbettzimmern durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, daß auch mit selektiver Dekontamination eine erfolgreiche Infektionsprophylaxe betrieben werden kann, jedoch war in diesen Untersuchungen die Phase extremer Granulocytopenie deutlich kürzer.

In Tabelle XX sind die Ergebnisse von Studien zusammengestellt, in denen die Wirksamkeit verschiedener prophylaktischer Chemotherapeutikagaben miteinander verglichen wurden.

Zwei von ihnen verglichen TMP/SMX mit oralen, nicht resorbierbaren Antibiotika. Bei Watson et al. (186) wurden die nicht-resorbierbaren Antibiotika in niedriger, die KR vermutlich wenig beeinflussender Konzentration gegeben. Die mit TMP/SMX behandelte Gruppe zeigte geringfügig weniger Infektionen und Bakteriämien, jedoch ereigneten sich drei von insgesamt vier Todesfällen, die in Zusammenhang mit Infektionen standen, in der TMP/SMX-Gruppe.

In der Studie von Wade et al. (183) wurde eine Patientengruppe, die Gentamycin und Nystatin (beide sehr hoch dosiert), mit einer Gruppe verglichen, die TMP/SMX und Nystatin erhielt. Die Ergebnisse waren in beiden Gruppen sehr ähnlich, die Häufigkeit letaler Infektionen in der TMP/SMX-Gruppe jedoch geringer. Fünf von acht letalen Infektionen der Gentamycin-Gruppe wurden dabei von Gentamycin-resistenten Keimen (*Ps. aeruginosa* und *K. pneumoniae*) hervorgerufen.

Die Kombination von TMP/SMX mit nicht resorbierbaren Antibiotika erwies sich als erfolgreicher, als die nicht resorbierbaren Antibiotika alleine (49). Dies muß auch bei der Interpretation unserer Ergebnisse berücksichtigt werden.

Starke et al. (160) schließlich erzielten bei einer Gruppe, die TMP/SMX in Kombination mit nicht resorbierbaren Antibiotika und einer Gruppe, die TMP/SMX und Amphotericin B erhielt, annähernd identische Ergebnisse.

Keiner unserer Patienten erkrankte an einer Infektion mit *Pn. carinii*. Dies steht in Einklang mit anderen Untersuchungen, die ein vollständiges Verschwinden dieser Komplikation nach Einführung der Prophylaxe mit TMP/SMX beobachteten (89,

Tabelle XX: Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Konzepte chemotherapeutischer Infektionsprophylaxe. Auswertung von Literaturangaben (weitere Angaben zu den zitierten Studien sind im Anhang zusammengestellt).

| Autoren                                  | Enno   |                  | Starke           |             | Watson     |                 | Wade           |             |
|------------------------------------------|--------|------------------|------------------|-------------|------------|-----------------|----------------|-------------|
| Referenz                                 | (49)   |                  | (160)            |             | (186)      |                 | (183)          |             |
| Prophylaktische Chemotherapeutika        | FRACON | FRACON + TMP/SMX | FRACON + TMP/SMX | TMP/SMX + A | NEOCON + A | TMP/SMX + A + N | Gentamycin + N | TMP/SMX + N |
| Patientenzahl n                          | 16     | 14               | 17               | 26          | 47         | 41              | 26             | 27          |
| Studiendauer in Tagen (d x 1/n)          | -      | -                | -                | -           | 35.4       | 28.9            | 50.0           | 44.0        |
| Tage mit Granulo-cyten ( 100/ $\mu$ l/n) | 14.9   | 17.0             | 12.7             | 12.7        | 13.1       | 11.6            | 30.0           | 26.0        |
| Infektionen (x 1/n)                      | 0.94   | 0.57             | -                | -           | 1.09       | 0.37            | 1.19           | 1.30        |
| Infektionen (x 1/d/n)                    | -      | -                | -                | -           | 1.44       | 0.52            | 0.62           | 0.80        |
| Bakteriämien (x 1/n)                     | 0.31   | 0.14             | 0.12             | 0.12        | 0.40       | 0.24            | 0.31           | 0.19        |
| Bakteriämien (x 1/d/n)                   | -      | -                | -                | -           | 0.54       | 0.35            | 0.16           | 0.11        |
| letale Infektionen (x 1/n)               | 0.13   | 0.00             | 0.12             | 0.15        | 0.02       | 0.07            | 0.31           | 0.15        |

FRACON = Framycetin, Colistin und Nystatin

NEOCON = Neomycin, Colistin und Nystatin

A = Amphotericin B

N = Nystatin

193, 194). Trotz der grundsätzlich positiven Bewertung der TMP/SMX-Prophylaxe soll nicht vergessen werden, daß TMP auch in den Metabolismus des Menschen eingreift. Die zu befürchtende verlangsamte Erholung des Knochenmarks nach myelosuppressiver Therapie wurde jedoch bei Leukämie-Patienten, die sich einer Remissionsinduktionstherapie unterzogen, nicht beobachtet (49, 89, 183).

Deeg et al. (41) fanden bei mit KMT behandelten Hunden gleiche Folsäurespiegel, ob die Hunde mit TMP/SMX behandelt wurden oder nicht. Sie schlossen daraus, daß TMP/SMX in niedriger Dosierung (bis ca. 5 mg/kg/d) keine negative Wirkung auf das Angehen des Transplantates und die Wiederherstellung der Myelopoese besitzt. Watson et al. (186) berichten jedoch über eine um 10 % längere Phase mit Granulocytenwerten unter 500/ $\mu$ l nach KMT, sowie über einen erhöhten Bedarf an Thrombocytentransfusionen in einer TMP/SMX-behandelten Patienten-gruppe (Dosierung 320 mg TMP/d).

Die in Tab. XIX angegebenen Remissionsraten cytostatischer Leukämietherapie lassen eine Tendenz zu besseren Ergebnissen unter Isolation und Dekontamination erkennen. Die Differenzen sind jedoch z.T. nur sehr gering und nur in einem Fall (149) statistisch signifikant. Sie spiegeln wahrscheinlich hauptsächlich die geringere Sterblichkeit dieser Patienten an Infektionen wieder. Außer der erwähnten Studie konnten auch Rodriguez et al. (142) eine statistisch signifikante Steigerung der Remissionsraten unter Isolation und Dekontamination erzielen. Wahrscheinlich ist ein aggressiverer Gebrauch cytostatischer Chemotherapie hierfür verantwortlich. Somit erscheint unter dem Schutz prophylaktischer Maßnahmen neben der nachgewiesenen Verhütung von Infektionen auch eine weitere Verbesserung der hämatologischen Therapie als möglich.

Auch bei KMT-Patienten sind die Ergebnisse gnotobiotischer Maßnahmen ermutigend. Zwei ältere Studien (30, 36) wiesen eine Verminderung von Infektionen unter Isolation und Dekontamination nach (s. Tab. XIX). In diesen Studien erfüllten sich jedoch einige Erwartungen noch nicht: GVHD und (als Folge davon?) interstitielle Pneumonien zeigten sich von

den prophylaktischen Maßnahmen unbeeinflusst. Auch die in Tab. XIX erkennbare Verminderung letaler Infektionen ist trügerisch. Von den insgesamt 12 Todesfällen in der Kontrollgruppe, die in Verbindung mit einer Infektion (interstitielle Pneumonien ausgeschlossen) standen, waren zehn mit lebensbedrohlichen immunologischen Komplikationen vergesellschaftet (8 x Transplantatabstoßung, 2 x schwere GVHD). Dieser scheinbare Widerspruch zwischen erfolgreicher Infektionsprophylaxe einerseits und geringem Einfluß auf die Sterblichkeit an Infektionen andererseits, liegt u.U. in der außerordentlich dichten und qualifizierten antiinfektiologischen Betreuung dieser exponierten Patientengruppe begründet. Hierdurch werden die immunologischen Probleme der KMT zu den limitierenden Faktoren des Erfolgs dieser Therapie.

Deshalb kommt einer neueren Studie aus dem selben Zeitraum eine besondere Bedeutung zu. Storb et al. (164) beobachteten eine signifikant bessere Überlebenszeit von KMT-Patienten unter Isolation und Dekontamination. Im Gegensatz zu o.g. Studien wiesen die Autoren als Ursache dieser Beobachtung eine verringerte Inzidenz und/oder ein verzögertes Auftreten der GVDH, sowie eine reduzierte Letalität dieser Komplikation nach. Dies bestätigt klinisch die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen (11, 78, 93).

Auf die wirksame Verhütung von Septikämien durch tägliche prophylaktische Granulocytentransfusionen wurde bereits in 4.1.2. hingewiesen. Strauss et al. (167) berichten jedoch, daß dadurch weder die infektionsbedingte Mortalität gesenkt, noch die Überlebenszeit verlängert werden konnte. Zumindest teilweise läßt sich dies durch die unerwünschten Nebenwirkungen der Granulocytentransfusionen erklären:

1. Transfundierte Patienten entwickeln häufiger Lungeninfiltrationen (167), die zu lebensbedrohlicher respiratorischer Insuffizienz führen können. Die Ablagerung von durch allo-AK inaktivierten Granulocyten wird dafür verantwortlich gemacht (104, 117).

2. Der eine Teilung von Zirkulärfunktionen der Endorgane von Leukocytenreaktionen wird berichtet (191). Auf die Möglichkeit der Virusaktivierung der Immunreaktionen zwischen allgeordneten Leukocyten wurde in 4.1.2. hingewiesen.

3. Unvollständige Spezifizierung des Klonen der stark immunspezifischen Endorgane eine Gist auslösen (s. 1.2.3.).

Es bleibt zu klären, ob durch zu wenige Versuchsmaßnahmen auch die Verleihenbarkeit der Virusgast gegeben und die Überlebensfähigkeit verlängert werden kann. Solche Versuchsmaßnahmen wären z.B. die Spezifizierung nach den Gesichtspunkten der Verleihenbarkeit in der Wissenschaftlichen Eigenschaften und der Ausschluß von Zirkulärfunktionen Spezifern.

#### 4.3.1. Wirkbarkeit der antineoplastischen Therapie

Nach den physikalischen Maßnahmen stellten wir bei sieben Patienten acht Zirkulären mit spezifischen Temperaturen fest, die retrospektiv am wahrscheinlichsten als Infektionen zu gelten haben. Von ihnen konnten bakteriologisch durch einen Erregernachweis in der Blutkultur bestätigt werden.

In sechs (75%) dieser Patienten, bzw. in zwei (25%) der bakteriologisch dokumentierten Patienten wurde die antineoplastische Therapie zum Verschwinden der Symptomatik. Die antineoplastische Kombinationstherapie wurde in diesen Fällen innerhalb von 24 Stunden nach Wiederanstieg begonnen. Sie bestand in fünf Fällen aus einem Aminocyclitol (Amikacin oder Tobramycin) und einem Cephalosporin (Cefotaxim oder Cefoxitin), in zwei dieser Fälle mit Diklozillin kombiniert. Die Patienten erhielten Cefotaxim und Diklozillin als Kombinationstherapie. In fünf der erkrankten Patienten wurden zusätzlich immuntherapeutische Maßnahmen zum Einsatz:

Zweimal wurde Interferon<sup>2</sup> gegeben sowie je einmal Granulociden und Interferon<sup>2</sup>, Granulocysten und Serum sowie Granulocysten, Interferon<sup>2</sup> und Folsäure.

Angeht die Wirksamkeit der Therapie bei einer Kombination der Wirkstoffe haben diese Komponenten nicht möglich. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß mit geringer Antineoplastische und zusätzlicher Immuntherapie auch der Pa-

tienten mit stark reduzierter Infektionsabwehr infertile Komplikationen erfolgreich behandelt werden können. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür ist Patient 15, der im Anschluß an die cytostatische Konditionierungsphase eine E. coli-Sepsis entwickelte. Obwohl die hämatologische Therapie unverändert fortgeführt wurde (einschließlich der am zweiten Tag des Fiebers durchgeführten Ganzkörperbestrahlung) und der resultierenden protrahierten Phase extremer Leukopenie (erst am 12. Tag nach Fieberanstieg erreichten die Leukocyten wieder Werte über 200/ $\mu$ l), gelang es mit der Primärtherapie aus Amikacin, Cefamandol und Azlocillin sowie der Gabe von Intraglobin<sup>R</sup>, die Sepsis zu beherrschen. Zwei Patienten starben jedoch trotz antiinfektiöser Therapie an den Folgen einer Sepsis. Bei Patient 2, der eine E. coli-Sepsis entwickelte, wurde die Antibiotikatherapie erst am vierten Tag des Fiebers begonnen. Sie wurde als Monotherapie mit Doxycyclin durchgeführt, einem lediglich bakteriostatischen Wirkstoff. Erst am achten Tag des Fiebers wurde dann die Therapie entsprechend den in 1.3.1. skizzierten Grundsätzen umgestellt. Die Bedeutung der spät begonnenen und wenig aggressiven Primärtherapie für den tödlichen Ausgang wird allerdings dadurch eingeschränkt, daß sich die Sepsis in zeitlichem (und wohl auch kausalem) Zusammenhang mit der Transplantatabstoßung ereignete.

Patient 11, der an einer Str. viridans-Sepsis verstarb, zeigt die Grenzen der antimikrobiellen Therapie in dieser Patientengruppe auf. Auch eine innerhalb der ersten 24 Stunden eingeleitete Antibiotikatherapie konnte den Krankheitsverlauf nicht positiv beeinflussen. Dies, obwohl der Erregernachweis bereits am ersten Tag des Fiebers gelang und deshalb eine gezielte Antibiotikatherapie mit Penicillin G und Clindamycin gegeben wurde, die darüber hinaus durch tägliche Granulocytentransfusionen unterstützt wurde.

Die Angaben über die Erfolgsraten empirischer Antibiotikatherapie bei granulocytopenischen Patienten schwanken zwischen 53 % und 97 % (100, 106, 107, 169). Ein direkter Vergleich der einzelnen Studien ist jedoch nur begrenzt sinnvoll, da die untersuchten Patientenkollektive, was Diagnose

und infektiönsimmunologischer Parameter angeht, unterschiedlich waren. Die, unter dieser Einschränkung, schlechtesten Ergebnisse wurden mit einer Primärtherapie aus fünf Antibiotika erzielt, in der jedoch die moderneren Aminoglykoside (wie Amikacin), Cephalosporine (wie Cefotaxim) und synthetischen Penicilline (wie Azlocillin) noch nicht enthalten waren (169). Die besten Ergebnisse wurden mit Kombinationen aus einem Aminoglykosid und einem synthetischen Penicillin erzielt (106, 107). Unter den Aminoglykosiden haben sich Gentamycin, Amikacin und Netilmicin als ungefähr gleichwertig erwiesen (106). Erwartungsgemäß ist der Therapieerfolg bei Empfindlichkeit des Erregers gegen zwei Antibiotika höher, als bei Empfindlichkeit gegen nur eins der eingesetzten Antibiotika (107). Dementsprechend ist für eine optimale Antibiotikatherapie die Kenntnis der jeweiligen Antibiotikaempfindlichkeit wesentlich. Sind z.B. gentamycin-resistente gramnegative Keime endemisch, wird trotz oben Gesagtem Amikacin das Aminoglykosid der Wahl sein (100, 109, 199).

Von den bei uns eingesetzten immuntherapeutischen Maßnahmen ist der Wert der therapeutischen Granulocytentransfusion am besten dokumentiert. Entscheidender Faktor für den Erfolg dieser Therapie ist dabei die transfundierte Zellzahl (150). Fortuny et al. (54) gaben Patienten mit ANLL und Granulocytenkonzentrationen unter  $500/\mu\text{l}$  Granulocytenkonzentrate, wenn diese Temperaturen über  $38.3^\circ\text{C}$  hatten, die auch nach 48 Stunden Antibiotikatherapie noch bestanden. Die Konzentrate wurden mit Hilfe der CFC aufbereitet und enthielten durchschnittlich  $6.2 \times 10^9$  Granulocyten absolut. Die Transfusionen erfolgten i.d.R. an vier aufeinanderfolgenden Tagen. Transfundierte und nicht transfundierte Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede in Dauer und Letalität der Infektion. 78 % der fieberhaften Episoden wurden erfolgreich therapiert, bei der nicht-transfunden Kontrollgruppe betrug dieser Prozentsatz 80 %. Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen wurden in beiden Gruppen in 71 % der Fälle erfolgreich behandelt.

Graw et al. (68) bestätigen dieses Ergebnis, mit der Ausnahme, daß die Patientengruppe, die fünf und mehr Transfusionen erhalten hatten, eine signifikante Senkung der Letalität der

testikulier mit granulativen Sarkomen zu verzeichnen hatte. Als Mittel dieser Patientengruppe hatte außerdem Konzentrate mit höherer Zellzahl ( $20.4 \times 10^9$  Zellen/Konzentrat) erhalten, die mit Hilfe der FL gewonnen worden waren. Das untersuchte Patient effektiv setzte sich aus granulocytischen Patienten (Granulocytenzahlen unter  $500/\mu l$ ) zusammen. Mit den Transfusionen wurde begonnen, sobald der Erregerschwanz in der Blutkultur gelungen war.

Insgesamt 10 Patienten mit Granulocytenzahlen unter  $500/\mu l$  ließen sich ab 1. 1985 eine verringerte Sterblichkeit und eine Verkürzung der Dauer febriler Episoden in der transfundierten Gruppe nach. Die mit der FL hergestellten Konzentrate enthielten ca.  $40 \times 10^9$  Zellen und wurden an vier aufeinanderfolgenden Tagen transfundiert. Die Transfusionen wurden durchschnittlich am vierten Tag des Fiebers begonnen. 15 der 17 transfundierten Patienten (88 %) lebten noch am 26. Tag nach Beginn der antinfektiven Therapie. In der nur mit Antistatika behandelten Gruppe lebten dagegen nur noch fünf von 19 Patienten (26 %).

Der Vorteil der FL, die im Vergleich mit der CFC höhere Zellzusätze, scheint somit die Nachteile dieses Verfahrens, die morphologische und funktionelle Minderwertigkeit der gewonnenen Granulocyten, mehr als auszugleichen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über 15 Kinder berichtet, bei denen versucht wurde, mit gnotobiotischen Techniken eine Infektionsprophylaxe im Verlauf einer Knochenmarktransplantation durchzuführen. Zum Einsatz kamen die prophylaktische Gabe von schwer resorbierbaren Antibiotika und die Isolation in einem Laminar-Flow-Isolator. Ziel dieser Maßnahmen war die Erfassung und Supprimierung der endogenen, potentiell pathogenen Flora (speziell der gramnegativen Darmbakterien und der Sproßpilze der Candidagruppe) sowie die Verhinderung einer Besiedelung durch eine exogene Krankenhausflora.

Das Patientengut setzte sich aus Kindern zusammen, die als Folge ihrer Grundkrankheit und deren Therapie eine erhöhte Disposition zu Infektionen besaßen. Die Diagnose lautete in elf Fällen akute Leukämie (10 x ALL, 1 x ANLL) und in vier Fällen aplastische Anämie. Neun Kinder wurden knochenmarktransplantiert (7x allogene KMT, 2 x autologe KMT), drei Kinder unterzogen sich einer cytostatischen Remissionstherapie, bei weiteren drei Patienten wurde eine ATG-Behandlung durchgeführt.

Das Ausmaß der Leukocytensuppression war bei den transplantierten Kindern weitaus am stärksten: Sie verbrachten durchschnittlich 28 Tage mit Leukocytenzahlen unter 1000/ $\mu$ l und 13 Tage mit Leukocytenzahlen unter 200/ $\mu$ l. Sieben Patienten hatten nach KMT eine verminderte Serumkonzentration einer oder mehrerer Immunglobulinklassen. In zwei Fällen bestand der Mangel bereits vor KMT. Eine Woche nach KMT wurde bei einem Patienten post mortem eine schwere Atrophie aller lymphatischen Organe festgestellt.

Unter Isolation und Dekontamination kam es zu charakteristischen Mikrofloraveränderungen: Nach durchschnittlich vier Tagen war im Stuhl der Patienten kein Wachstum von gramnegativen Keimen mehr nachweisbar. Es dominierte eine grampositive Flora aus *St. epidermidis*, Enterokokken und *Candida albicans*. Diese Flora persistierte auch in den anderen mikrobiologisch kontrollierten Körperregionen. Lediglich der Pharynx wies unter den gnotobiotischen Maßnahmen unverändert

eine mikrobielle Mischflora auf. Eine Keimfreiheit wurde also, wie zu erwarten, nicht erreicht. Lediglich unter systemischer Antibiotikatherapie wurde in Einzelfällen vorübergehend eine vollständige Mikroflorasuppression beobachtet.

Das Auftreten multiresistenter, grampositiver Keime (*St. epidermidis*, Enterokokken) konnte im Verlauf des Aufenthaltes im Isolator nachgewiesen werden. Zur Kolonisation mit gegen das antibiotische Regime resistenten, gramnegativen Keimen (z.B. Klebsiellen, Pseudomonaden) kam es jedoch nicht.

Trotz der prophylaktischen Maßnahmen wurde bei elf der 15 Patienten mindestens eine Infektion klinisch und/oder mikrobiologisch diagnostiziert. Die Mehrzahl von ihnen waren lokale Infektionen von Haut und Schleimhäuten. Vier Patienten erkrankten an einer Sepsis, bei der der Erregernachweis in der Blutkultur gelang. Die Analyse dieser vier Sepsisfälle ergab, daß der Beginn der Sepsis in Phasen der aggressiven hämatologischen Therapie lag, die durch eine starke Reduzierung der körpereigenen Infektionsabwehr gekennzeichnet waren. Wahrscheinliches Erregerreservoir war in beiden Fällen mit gramnegativer Sepsis (2 x *E. coli*) der untere Intestinaltrakt, in den beiden Fällen mit grampositiver Sepsis (*Streptococcus viridans*, Streptokokken der Gruppe B) der Nasopharynx.

Die beiden Todesfälle im analysierten Zeitraum gingen zu Lasten von Septikämien: Ein Patient starb am siebten Tag nach KMT an den Folgen einer *Str. viridans*-Sepsis, trotz innerhalb von 24 Stunden nach Fieberanstieg begonnener Antibiotikatherapie und täglichen Granulocytransfusionen. Der andere Patient entwickelte eine *E. coli*-Sepsis im Verlauf der Transplantatabstoßung. Die unzureichende antiinfektiöse Therapie wurde erst am vierten Tag des Fiebers mit Doxycyclin begonnen. Als Ursache für den letalen Ausgang müssen in beiden Fällen die gestörten Immunfunktionen sowie in letzterem Fall eine retrospektiv als verspätete und ungenügende Therapie mit einem lediglich bakteriostatischen Antibiotikum in Betracht gezogen werden.

An 22 % der Tage im LFI hatten die Patienten Fieber ( $T_{\text{u}} \geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ). Dafür waren insgesamt 39 Episoden mit Fieber verantwortlich. Bei sechs von ihnen wurden Infektionen als Fieberursache gefunden. Nicht infektiöse Ursachen waren für weitere elf Episoden mit Fieber verantwortlich. Dem stehen 22 Episoden mit Fieber unbekannter Ursache gegenüber.

Die Analyse klinischer Studien, die in der Literatur mitgeteilt sind, zeigte, daß mit Hilfe gnotobiotischer Techniken eine wirksame Infektionsprophylaxe durchgeführt werden kann. Selektive und totale Dekontamination erwiesen sich dabei bisher als ähnlich erfolgreich. Das größte Risiko der totalen Dekontamination stellt dabei die Möglichkeit der Kolonisation durch resistente, gramnegative Keime dar. Hierfür wird die verminderte Kolonisationsresistenz bei totaler Dekontamination verantwortlich gemacht. Totale Dekontamination sollte deshalb nur unter den Bedingungen einer wirksamen Isolation durchgeführt werden. Die Auswahl des antibiotischen Regimes sollte in Kenntnis der Zusammensetzung und unter fortlaufender Kontrolle der Patientenmikroflora erfolgen und die Resistenzentwicklung der potentiell pathogenen Flora berücksichtigen.

Über den Zusammenhang zwischen defekten Immunfunktionen und Infektionen wurden in den letzten Jahren viele Erkenntnisse gewonnen. Aussagekräftige Funktionstests der verschiedenen körpereigenen Abwehrsysteme stehen jetzt zur Verfügung. Demgegenüber besitzt der immuntherapeutische Ansatz bis auf Ausnahmen (z.B. Granulocytentransfusionen bei gramnegativer Sepsis) noch oft experimentellen Charakter. Er könnte in Zukunft helfen ein Problem zu lösen, das durch weitere Verbesserungen der Antibiotikatherapie allein nicht zu lösen zu sein scheint.

## 6. ANHANG

Zusammenfassung klinischer Studien, in denen die Wirksamkeit gnotobiotischer Maßnahmen untersucht wurde.

Autoren: Bodey et al. (23)

Art der Studie: retrospektive Fall-Kontroll-Studie

Fragestellung: Isolation und Dekontamination gegen  
Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 66

Diagnosen: ANLL, ALL

Therapie: CYT

Isolation: LI, LFI

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- Gentamycin 1.2 g/d
- Vancomycin 1.5 g/d
- Nystatin 22 Mill IU/d
- oder andere Substanzen

Autoren: Buckner et al. (30)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Isolation und Dekontamination gegen  
Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 100

Diagnosen: AA, ANLL, ALL

Therapie: KMT

Isolation: LFI

Prophylaktische Chemotherapeutika:

Kombinationen aus

- Gentamycin Dosierungen nicht angegeben
- Vancomycin
- Paromomycin
- Polymyxin B
- Nystatin

Autoren: Clift et al. (36)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Isolation und Dekontamination gegen  
Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 99

Diagnosen: AA, ANLL, ALL

Therapie: KMT

Isolation: LFI

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- Tobramycin 0.24 g/d
- Vancomycin 0.75 g/d
- Polymyxin 2.1 Mill. IU/d
- Nystatin 9 Mill IU/d

Autoren: Dietrich et al. (42)

Art der Studie: prospektive, randomisierte, multi-zentrische Studie

Fragestellung: Isolation und Dekontamination gegen Isolation gegen Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 137

Diagnosen: ANLL, ALL

Therapie: CYT

Isolation: LI, LFI

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- Neomycin 1.5 - 3.0 g/d oder
- Gentamycin 0.6 - 1.25 g/d
- Polymyxin B 0.15 - 0.35 g/d
- Bacitracin 10 000 - 1.5 Mill. IU/d oder
- Cephaloridin 1.0 - 3.0 g/d
- Nystatin 100 000 - 8 Mill. IU/d oder
- Amphotericin B 0.6 - 1.0 g/d

Autoren: Enno et al. (49)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Schwer resorbierbare Antibiotika plus TMP/SMX gegen schwer resorbierbare Antibiotika alleine

Patientenzahl: n = 30

Diagnosen: ANLL, ALL, CML (Blastenkrise)

Therapie: CYT

Isolation: konventionelle Isolation

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- Framycetin 2.0 g/d
- Colistin 6 Mill. IU/d
- Nystatin 2 Mill. IU/d
- TMP/SMX 0.32/1.6 g/d

Autoren: Gurwith et al. (72)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: TMP/SMX gegen Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 111

Diagnosen: Granulocytopenie (< 1000/ $\mu$ l)

Therapie: keine Angaben

Isolation: konventionelle Isolation

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- TMP/SMX 0.32/1.6 g/d

Autoren: Hughes et al. (89)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: TMP/SMX gegen Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 160

Diagnosen: ALL, Malignome

Therapie: keine Angaben

Isolation: keine Isolation

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- TMP/SMX bis zu 0.32/1.6 g/d

Autoren: Kurrle et al. (99)

Art der Studie: retrospektive Fall-Kontroll-Studie

Fragestellung: Isolation und Dekontamination gegen  
Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 47

Diagnosen: ANLL, ALL

Therapie: CYT

Isolation: LI ("Ulmer Bett")

Prophylaktische Chemotherapeutika:

1. - Neomycin 3.0 g/d
- Gentamycin 1.0 g/d
- Polymyxin B 0.3 g/d
- Bacitracin 150 000 IU/d
- Nystatin 6 Mill. IU/d oder
2. - Neomycin 2.0 g/d
- Polymyxin B 0.4 g/d
- Cefazolin 2.0 g/d
- Nystatin 6 Mill IU/d

Autoren: Levine et al. (102)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Isolation und Dekontamination gegen  
Dekontamination gegen Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 88

Diagnosen: ANLL, ALL

Therapie: CYT

Isolation: LI, LFI

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- Gentamycin Dosierungen nicht angegeben
- Vancomycin
- Nystatin

Autoren: Ribas-Mundo et al. (136)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Isolation und Dekontamination gegen  
Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 95

Diagnosen: ANLL, ALL, CML (Blastenkrise)

Therapie: CYT

Isolation: LI

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- Gentamycin 0.8 g/d
- Vancomycin 2.0 g/d
- Nystatin 4 Mill. IU/d

Autoren: Rodriguez et al. (142)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Parenterale gegen orale Antibiotikaprophylaxe  
Isolierte gegen nicht isolierte Patienten

Patientenzahl: n = 145

Diagnosen: ANLL, ALL

Therapie: CYT

Isolation: LI, LFI

Prophylaktische Chemotherapeutika:

1. Die Patienten erhielten alternierend zehn verschiedene Antibiotika per os.
- oder
2. Die Patienten erhielten alternierend sieben verschiedene Antibiotika parenteral.

Autoren: Schimpff et al. (149)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Isolation und Dekontamination gegen  
Dekontamination gegen Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 64

Diagnosen: ANLL

Therapie: CYT

Isolation: LFI

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- Gentamycin 1.2 g/d
- Vancomycin 3.0 g/d
- Nystatin 30 Mill. IU/d

Autoren: Sleijfer et al. (157)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Selektive Dekontamination gegen  
Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 95

Diagnosen: AA, ANLL, ALL

Therapie: keine Angaben

Isolation: keine Isolation

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- Nalidixinsäure 8.0 g/d oder
- Colistin 0.8 g/d oder
- TMP/SMX 0.48/2.4 g/d
- Amphotericin B 2.0 g/d

Autoren: Starke et al. (160)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Isolation, schwer resorbierbare Antibiotika  
und TMP/SMX gegen Isolation und TMP/SMX

Patientenzahl: n = 43

Diagnosen: ANLL, ALL, CML (Blastenkrise)

Therapie: CYT

Isolation: LI

Prophylaktische Chemotherapeutika:

1. - Framycetin 2.0 g/d
- Colistin 6 Mill. IU/d
- TMP/SMX 0.32/1.6 g/d
- Amphotericin B
2. - TMP/SMX 0.32/1.6 g/d
- Amphotericin B

Autoren: Storb et al. (164)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Isolation und Dekontamination gegen  
Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 130

Diagnosen: AA

Therapie: KMT

Isolation: LFI

Prophylaktische Chemotherapeutika:

keine Angaben

Autoren: Storrington et al. (165)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Dekontamination gegen Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 113

Diagnosen: ANLL

Therapie: CYT

Isolation: konventionelle Isolation

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- Framycetin 2.0 g/d
- Colistin 6 Mill. IU/d
- Nystatin 4 Mill. IU/d

Autoren: Wade et al. (183)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Schwer resorbierbare Antibiotika gegen TMP/SMX

Patientenzahl: n = 53

Diagnosen: ANLL, ALL, CML (Blastenkrise)

Therapie: CYT

Isolation: keine Isolation

Prophylaktische Chemotherapeutika:

1. - Gentamycin 1.2 g/d
- Nystatin 30 Mill. IU/d oder
2. - TMP/SMX 0.32/1.6 g/d
- Nystatin 6 Mill. IU/d

Autoren: Watson et al. (186)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Schwer resorbierbare Antibiotika gegen TMP/SMX

Patientenzahl: n = 88

Diagnosen: ANLL

Therapie: CYT, KMT

Isolation: LI

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- Neomycin 1.0 g/d
- Colistin 3 Mill. IU/d
- Nystatin 1.2 Mill. IU/d
- Amphotericin B 0.84 g/d
- TMP/SMX 0.32/1.6 g/d

Autoren: Yates und Holland (197)

Art der Studie: prospektive, randomisierte Studie

Fragestellung: Isolation und Dekontamination gegen Isolation  
gegen Dekontamination gegen Kontrollgruppe

Patientenzahl: n = 116

Diagnosen: ANLL

Therapie: CYT

Isolation: LI, LFI

Prophylaktische Chemotherapeutika:

- Gentamycin 0.8 g/d
- Vancomycin 2.0 g/d
- Nystatin 2 Mill. IU/m<sup>2</sup>/d

# 7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Addison, I., Sabbage, J., Gandossini, M., Souhami, R.: Assessment of host defence against infection during chemotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1: 129, 1978
2. Alexander, J.W.: Impact of transplantation on microbiology and infectious diseases. *Transplant. Proc.* 12: 593, 1980
3. Alexander, J.W., Dionigi, R., Stinnett, J.D.: Detection of defects in host defense mechanisms and their repair in the infection-prone patient. In: *The Infection-Prone Hospital Patient*. Eds.: J.F. Burke, G.Y. Hildick-Smith. Little, Brown & Co., Boston, 1978
4. Armstrong, D.: Interstitial pneumonia in the immunosuppressed patient. *Transplant. Proc.* 8: 657, 1976
5. Asmar, S.I., Magbool, S., Dajani, A.S.: Hematologic abnormalities after oral trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in children. *Am. J. Dis. Child.* 135: 1100, 1981
6. Atkinson, C., Storb, R., Prentice, R.L., Weiden, P.L., Witherspoon, R.P., Sullivan, K., Noel, D., Thomas, E.D.: Analysis of late infections in 89 long-term survivors of bone marrow transplantation. *Blood* 53: 720, 1979
7. Saenger, R.L., Neuburger, R.G., Johnson, D.E., Murrmann, S.W.: Transient bactericidal defect of peripheral blood phagocytes from children receiving craniospinal irradiation. *N. Engl. J. Med.* 289: 1209, 1973
8. Salfour, R.W., Broth, K.E.: Ioster immune plasma prophylaxis of varicella: a follow-up report. *J. Pediatr.* 94: 743, 1973
9. Salow, J.E., Hurley, B.L., Fauci, A.S.: Immunosuppressive effects of glucocorticosteroids: differential of acute versus chronic administration on cell-mediated immunity. *J. Immunol.* 114: 1072, 1975
10. Beggs, W.H., Andrew, F.A., Sarosi, G.A.: Combined action of amphotericin B and 5-fluorocytosine on pathogenic yeasts susceptible to either drug alone. *Chemotherapy* 27: 247, 1981

11. Van Bekkum, D.W., van Roodenburg, J., Heidt, P.J., van der Waaïj, D.: Mitigation of secondary disease of allogeneic mouse radiation chimeras by modification of the intestinal microflora.  
J. Natl. Cancer Inst. 52: 401, 1974
12. Belohradsky, B.H.: Immunität und Infektionen des Neugeborenen. Immuntherapeutischer Einfluß des Blutaustausches. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1981, S. 281
13. Bender, J.W., Hughes, W.T.: Fatal staphylococcus epidermidis sepsis following bone marrow transplantation.  
John Hopkins Med. J. 146: 13, 1980
14. Beschorner, W.E., Hutchins, G.M., Elfenbein, G.J., Santos, G.W.: The thymus in patients with allogeneic bone marrow transplants.  
Am. J. Pathol. 92: 173, 1978
15. Beschorner, W.E., Saral, R., Hutchins, G.M., Tutschka, P.J., Santos, G.W.: Lymphocytic bronchitis associated with graft-versus-host disease in recipients of bone-marrow transplants.  
N. Engl. J. Med. 299: 1030, 1978
16. Beschorner, W.E., Yardley, J.H., Tutschka, P.J., Santos, G.W.: Deficiency of intestinal immunity with graft-vs.-host disease in humans.  
J. Inf. Dis. 144: 38, 1981
17. Blume, K.G., Beutler, E., Bross, K.J., Chiller, R.K., Ellington, O.B., Fahey, J.I., Farbstein, M.J., Forman, S.J., Schmidt, G.M., Scott, E.P., Spruce, W.E., Turner, M.A., Wolf, J.L.: Bone-marrow ablation and allogeneic marrow transplantation to acute leukemia.  
N. Engl. J. Med. 302: 1041, 1980
18. Blume, K.G., Bross, K.J., Chiller, R.K., Findley, D.O., Opelz, G., Paladugu, D., Sharkoff, D., Warner, J.A.: Bone marrow transplantation between mixed leukocyte culture reactive siblings.  
Acta haemat. 59: 257, 1978
19. Bodey, G.P., Bolivar, R., Fainstein, V.: Infectious complications in leukemic patients.  
Sem. Hemat. 19: 193, 1982
20. Bodey, G.P., Buckley, M., Sathe, Y.S., Freireich, E.J.: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia.  
Ann. Int. Med. 64: 328, 1966

21. Bodey, G.P., Rodriguez, V.: Infections in cancer patients on a protected environment - prophylactic antibiotic program.  
Am. J. Med. 59: 497, 1975
22. Bodey, G.P., Rodriguez, V., Chang, H.Y., Narboni, G.: Fever and infection in leukemic patients. A study of 494 consecutive patients.  
Cancer 41: 1610, 1978
23. Bodey, G.P., Rodriguez, V., Freireich, E.J.: Prevention of infection in patients with acute leukemia.  
In: The Infection-Prone Hospital Patient. Eds.: J.F. Burke, G.Y. Hildick-Smith. Little, Brown & Co., Boston, 1978, S. 143
24. Bodey, G.P., Rosenbaum, V.: Effect of prophylactic measures on the microbial flora of patients in protected environment units.  
Medicine 53: 209, 1974
25. Boggs, D.R.: Transfusion of neutrophils as prevention or treatment of infection in patients with neutropenia.  
N. Engl. J. Med. 290: 1055, 1974
26. Bortin, M.M., Gale, R.P., Rimm, A.A.: Allogeneic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia.  
JAMA 245: 1132, 1981
27. Braude, A.I.: Bacterial endotoxins.  
In: Medical Microbiology and Infectious Diseases. Volume 2. Eds.: A.I. Braude, C.E. Davis, J. Fierer. W.B. Saunders Co., Philadelphia, Eastbourne, Toronto, Mexico, Artarmon, Tokyo, 1981, S. 63
28. van den Broek, P.J., van der Meer, J.W.M.: Antimicrobial therapy in the myelo- and immuno-compromised patient.  
Neth. J. Med. 22: 118, 1979
29. van den Broek, P.J., van der Meer, J.W.M., Leijh, P.C.J., Zwaan, F., van den Barselaar, M., van Furth, R.: Functions of granulocytes after allogeneic bone marrow transplantation.  
Blut 42: 253, 1981
30. Buckner, C.D., Clift, R.A., Sanders, J.E., Meyers, J.D., Counts, G.W., Farewell, V.T., Thomas, E.D.: Protective environment for marrow transplant recipients. A prospective study.  
Ann. Int. Med. 89: 893, 1978

31. Buckner, C.D., Clift, R.A., Sanders, J.E., Thomas, E.D.: The role of a protective environment and prophylactic granulocyte transfusions in marrow transplantation. In: Immunobiology of Bone Marrow Transplantation. Vol. 2. Eds.: R.P. Gale, G. Opelz. Grune & Stratton, New York, San Francisco, London, 1978, S. 255
32. Camitta, B.M., Thomas, E.D., Nathan, D.G., Gale, R.P., Kopecky, K.J., Rapoport, J.M., Santos, G., Gordon-Smith, E.C., Storb, R.: A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood 53: 504, 1979
33. Camitta, B.M., Storb, R., Thomas, E.D.: Aplastic anemia (first of two parts). Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. N. Engl. J. Med. 306: 645, 1982
34. Chilcote, R.R., Baehner, R.L.: Septicemia in association with acute lymphoblastic leukemia. J. Pediatr. 94: 715, 1979
35. Christensen, G.D., Bisno, A.L., Paris, J.T., McLaughlin, B., Hester, M.G., Luther, R.W.: Nosocomial septicemia due to multiply antibiotic-resistant staphylococcus epidermidis. Ann. Int. Med. 96: 1, 1982
36. Clift, R.A., Buckner, C.D., Thomas, E.D.: Gnotobiology in marrow transplantation. In: Clinical and Experimental Gnotobiotics, Zbl. Bakt. Suppl. 7. Eds.: T.M. Flieger, H. Heit, D. Niethammer, H. Pflieger. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1979, S. 255
37. Clift, R.A., Sanders, J.E., Thomas, E.D., Williams, B., Buckner, C.D.: Granulocyte transfusions for the prevention of infection in patients receiving bone-marrow transplants. N. Engl. J. Med. 298:1052, 1978
38. Cohn, Z.A.: The role of macrophages in infectious processes. In: The Infection-Prone Hospital Patient. Eds.: J.F. Burke, G.Y. Hildick-Smith. Little, Brown & Co, Boston, 1978, S. 17
39. Cottier, H.: Pathogenese. Ein Handbuch für die ärztliche Fortbildung. Band 2. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1980, S. 1240

40. Dankert, J., Gaus, W., Gaya, H., Krieger, D., Linzenmeier, G., van der Waaïj, D.: Protective isolation and antimicrobial decontamination in patients with high susceptibility to infection. A prospective cooperative study of gnotobiotic care in acute leukaemia patients. III. The quality of isolation and decontamination. *Infection* 6: 175, 1978
41. Deeg, H.J., Meyers, J.D., Storb, R., Graham, T.C., Weiden, P.L.: Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on hematological recovery after total body irradiation and autologous marrow infusion in dogs. *Transplantation* 28: 243, 1979
42. Dietrich, M., Gaus, W., Vossen, J., van der Waaïj, D., Wendt, F.: Protective isolation and antimicrobial decontamination in patients with high susceptibility to infection. A prospective cooperative study of gnotobiotic care in acute leukaemia patients. I. Clinical results. *Infection* 5: 107, 1977
43. Dietrich, M., Pflieger, H.: Erfahrungen zur Prophylaxe und Therapie gramnegativer Infektionen bei Leukämien. *Therapiewoche* 52: 6166, 1974
44. van Dijk, W.C., Verbrugh, H.A., van der Tol, M.E., Peters, R., Peterson, P.K., Quie, P.G., Verhoef, J.: Interaction of phagocytic and bacterial cells in patients with bacteremia caused by gram-negative rods. *J. Inf. Dis.* 141: 441, 1980
45. Dosch, H.M., Gelfand, E.W.: Failure of T and B cell co-operation during graft-versus-host disease. *Transplantation* 31: 48, 1981
46. Eichenwald, H.F., McCracken, G.H.: Antimicrobial therapy in infants and children. Part I. Review of antimicrobial agents. *J. Pediatr.* 93: 337, 1978
47. Elfenbein, G.J., Anderson, P.N., Humphrey, R.L., Mullins, G.M., Sensenbrenner, L.L., Wands, J.R., Santos, G.W.: Immune system reconstitution following allogeneic bone marrow transplantation in man: a multiparameter analysis. *Transplant. Proc.* 8: 641, 1976
48. Elfenbein, G.J., Kallman, C.H., Tutschka, P.J., Adkinson, N.F., Bias, W.B., Braine, H.G., Humphrey, R.L., Saral, R., Mellitis, E.D., Santos, G.W.: The immune system in 40 aplastic anemia patients receiving conventional therapy. *Blood* 53: 652, 1979
49. Enno, A., Darrell, J., Hows, J., Catovsky, D., Goldman, J.M., Galton, D.A.G.: Co-trimoxazole for prevention of infection in acute leukaemia. *Lancet* II: 395, 1978

50. Ewan, P.W., Lachmann, P.J.: Immunology and virus infection. In: Clinical Aspects of Immunology. Vol. 2. Eds.: P.J. Lachmann, D.K. Peters. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, 4th Edition, 1982, S. 1483
51. Fass, L., Ochs, H.D., Thomas, E.D., Mickelson, E., Storb, R., Fefer, A.: Studies of immunological reactivity following syngeneic or allogeneic marrow grafts in man.  
Transplantation 16: 630, 1973
52. Feliu, E., Woessner, S., Matutes, E., Cardellach, F., Granena, A., Puig, L., Vives-Corrons, J.L., Montserrat, E., Rozman, C.: Comparative morphology of granulocytes collected by three methods of leukapheresis. A light microscopy and transmission electron microscopy study.  
Transfusion 15: 548, 1975
53. Forman, S.J., Nöcker, P., Gallagher, M., Zaia, J., Wright, C., Colen, J., Mills, B., Hecht, T., Blume, K.: Pattern of T cell reconstitution following allogeneic bone marrow transplantation for acute hematological malignancy.  
Transplantation 34: 96, 1982
54. Fortuny, I.E., Bloomfield, C.D., Hadlock, D.C., Goldman, A., Kennedy, B.J., McCullough, J.J.: Granulocyte transfusion: a controlled study in patients with acute non-lymphocytic leukemia.  
Transfusion 15: 548, 1975
55. Fox, R., McMillan, R., Spruce, W., Tani, P., Mason, D.: Analysis of T lymphocytes after bone marrow transplantation using monoclonal antibodies.  
Blood 60: 578, 1982
56. Fulginiti, V.A.: Infections in children with congenital defects in host defense mechanisms.  
In: The Infection-Prone Hospital Patient. Eds.: J.F. Burke, G.Y. Hildick-Smith. Little, Brown & Co, Boston, 1978, S. 99
57. van Furth, R.: Some aspects of vaccination.  
Neth. J. Med. 22: 123, 1979
58. Gengozian, N., Urso, P.: Status of T- and B-cell cooperation in radiation chimeras: evidence for a suppressor effect.  
Transplant. Proc. 8: 631, 1976
59. Gerner, R.H., Wolff, S.M., Fauci, A.S., Aduan, R.P.: Lithium carbonate for recurrent fever and neutropenia.  
JAMA 246: 1584, 1981

60. Gill, F.A., Robinson, R., MacLowry, J.D., Levine, A.S.:  
The relationship of fever, granulocytopenia and anti-  
microbial therapy to bacteremia in cancer patients.  
*Cancer* 39: 1704, 1977
61. Gillissen, G.: Antibiotika und Immunantwort - Begleit-  
effekte der Chemotherapie.  
*Immunität und Infektion* 8: 79, 1980
62. Gluckman, E., Devergie, A., Dutreix, A., Dutreix, J.,  
Boiron, M., Bernard, J.: Bone marrow grafting in  
aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide  
and total body irradiation with lung shielding.  
In: *Immunobiology of Bone Marrow Transplantation*.  
Eds.: S. Thierfelder, H. Rodt, H.J. Kolb. Springer Ver-  
lag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982, S. 339
63. Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C.D.,  
Neimann, P.E., Clift, R.A., Lerner, K.G., Thomas, E.D.:  
Clinical manifestations of graft-versus-host disease  
in human recipients of marrow from HLA-matched sibling  
donors.  
*Transplantation* 18: 295, 1974
64. Glynn, A.A.: Immunity to bacterial infection.  
In: *Clinical Aspects of Immunology*. Vol. 2. Eds.: P.J.  
Lachmann, D.K. Peters. Blackwell Scientific Publications,  
Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, 4th Edition,  
1982, S. 1392
65. Goldstein, I.M., Eyre, H.J., Terasaki, P.I., Henderson,  
E.S., Graw, R.G.: Leukocyte transfusion: role of leuko-  
cyte alloantibodies in determining transfusion response.  
*Transfusion* 11: 19, 1971
66. Goodall, P.T., Vosti, K.L.: Fever in acute myelogenous  
leukemia.  
*Arch. Int. Med.* 135: 1197, 1975
67. Graw, R.G., Buckner, C.D., Whang-Peng, J., Leventhal,  
B.G., Krüger, G., Berard, C., Henderson, E.S.: Complica-  
tion of bone-marrow transplantation. Graft-versus-  
host disease resulting from chronic-myelogenous-leukaemia  
leucocyte transfusions.  
*Lancet* II: 338, 1970
68. Graw, R.G., Herzig, G., Perry, S., Henderson, E.S.:  
Normal granulocyte transfusion therapy. Treatment of  
septicemia due to gram-negative bacteria.  
*N. Engl. J. Med.* 287: 367, 1972
69. Greene, W.H., Schimpff, S.C., Young, V.M., Wiernik,  
P.H.: Empiric carbenicillin, gentamicin and cephalotin  
therapy for presumed infection in patients with granulo-  
cytopenia and cancer.  
*Ann. Int. Med.* 78: 825, 1973

70. Guiot, H.F.L.: Prevention of infection and partial antibiotic decontamination.  
Neth. J. Med. 22: 115, 1979
71. Guiot, H.F.L., van Furth, R.: Partial antibiotic decontamination.  
Brit. Med. J. I: 800, 1977
72. Gurwith, M.J., Brunton, J.L., Lank, B.A., Harding, G.K.M., Ronald, A.R.: A prospective controlled investigation of prophylactic trimethoprim/sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients.  
Am. J. Med. 66: 248, 1979
73. Gurwith, M.J., Brunton, J.L., Lank, B.A., Ronald, A.R., Harding, G.K.M.: Granulocytopenia in hospitalized patients. I. Prognostic factors and etiology of fever.  
Am. J. Med. 64: 121, 1978
74. Haller, O., Hansson, M., Kiessling, R., Wigzell, H.: Role of non-conventional natural killer cells in resistance against syngeneic tumor cells in vivo.  
Nature 270: 609, 1977
75. Halterman, R.H., Graw, R.G., Fucillo, D.A., Leventhal, B.G.: Immunocompetence following allogeneic bone marrow transplantation in man.  
Transplantation 14: 689, 1972
76. Haralambie, E., Linzenmeier, G., Nowrousian, M., Schäfer, R., Schmidt, C.G.: Gnotobiotische Untersuchungen - ein mikrobiologischer Beitrag zur Dekontamination von knochenmarktransplantierten Leukämiepatienten.  
Immunität und Infektion 8: 85, 1980
77. Heidt, P.J.: Selective decontamination of the digestive tract in various animal species.  
In: New Criteria for Antimicrobial Therapy: Maintenance of Digestive Tract Colonization Resistance. Eds.: D. van der Waaij, J. Verhoef. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, 1979, S. 54
78. Heidt, P.J., Wagemaker, G., Knaan-Shanzer, S., van Bakkum, D.W.: Two distinct types of late onset graft-versus-host disease after bone marrow transplantation in lethally irradiated mice.  
Transplantation 32: 263, 1981
79. Heimbach, D.M., Ivey, T.D.: Technique for placement of a permanent home hyperalimentation catheter.  
Surgery, Gynecol., Obstet. 143: 635, 1976
80. Hersh, E.M.: Immunosuppressive agents.  
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Handbook of Experimental Pharmacology. Band 38/1. Hrsg.: O. Eichler, A. Farah, H. Herken, A.D. Welch. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974, S. 577

81. Hersh, E.M., Gutterman, J.U., Mavlight, G.M.: Effect of haematological malignancies and their treatment on host defense factors.  
Clin. Haemat. 5: 425, 1976
82. Hersh, E.M., Whitecar, J.P., McCredie, K.B., Bodey, G.P., Freireich, E.J.: Chemotherapy, immunocompetence, immunosuppression and prognosis in acute leukemia.  
N. Engl. J. Med. 285: 1211, 1971
83. Herzig, R.H., Herzig, G.P., Graw, R.G., Bull, M.I., Ray, K.K.: Successful granulocyte transfusion therapy for gramnegative septicemia. A prospectively randomized controlled study.  
N. Engl. J. Med. 296: 701, 1977
84. Higby, D.J. Granulocyte transfusions. Where now?  
N. Engl. J. Med. 305: 638, 1981
85. Higby, D.J., Yates, J.W., Henderson, E.S., Holland, J.F.: Filtration leukophereses for granulocyte transfusion therapy. Clinical and laboratory studies.  
N. Engl. J. Med. 292: 761, 1975
86. Hofstra, W., de Vries-Hospers, H.G., van der Waaij, D.: Concentrations of nystatin in faeces after oral administration of various doses of nystatin.  
Infection 7: 166, 1979
87. Holl, R.A., Dooren, L.H., Vossen, J.M.J.J., Roos, M.T.L., Schellekens, P.T.A.: Bone marrow transplantation in children with severe aplastic anemia. Reconstitution of cellular immunity.  
Transplantation 32: 418, 1981
88. Hughes, W.T., Feldman, S., Aur, R.J., Verzosa, M.S., Hustu, H.O., Simone, J.V.: Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of pneumocystis carinii pneumonitis.  
Cancer 36: 2004, 1975
89. Hughes, W.T., Kuhn, S., Chaudhary, S., Feldman, S., Verzosa, M., Aur, R.J.A., Pratt, C., George, S.L.: Successful chemoprophylaxis for pneumocystis carinii pneumonitis.  
N. Engl. J. Med. 297: 1419, 1977
90. Huhn, D., Fateh-Moghadam, A., Demmler, K., Kronseder, A., Erhart, H.: Hämatologische und immunologische Befunde bei Knochenmarksaplasie.  
Klin. Wschr. 53: 7, 1975
91. Jawetz, E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A.: Medizinische Mikrobiologie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 5. Auflage, 1980, S. 144, S. 729

92. Johnson, F.L., Thomas, E.D., Clark, B.S., Chard, R.L., Hartmann, J.R., Storb, R.: A comparison of marrow transplantation with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in second or subsequent remission.  
N. Engl. J. Med. 305: 846, 1981
93. Jones, J.M., Wilson, R., Bealmeier, P.M.: Mortality and gross pathology of secondary disease in germfree mouse radiation chimeras.  
Radiat. Res. 45: 577, 1971
94. Kanz, E.: Transmission von Mikroorganismen im Krankenhaus. In: Bekämpfung des infektiösen Hospitalismus durch antimikrobielle Dekontamination. Hrsg.: H.P.R. Seeliger, M. Dietrich, W.R. Raff. G. Braun, Karlsruhe, 1977. S. 15
95. Kass, E.H., Schneiderman, L.H.: Entry of bacteria into the urinary tracts of patients with indwelling catheters.  
N. Engl. J. Med. 256: 556, 1957
96. Klastersky, J., Cappel, R., Daneau, D.: Bacterial colonization and clinical superinfection during antibiotic treatment of infections in patients with cancer.  
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 17: 299, 1972
97. Koolen, A.M.P., Vossen, J.M.J.J., Dooren, L.J.: Immunological capacity in patients with aplastic anaemia.  
Neth. J. Med. 22: 105, 1979
98. Kosmidis, H.V., Lusher, J.M., Shope, T.C., Ravindranath, Y., Dajani, A.S.: Infections in leukemic children: A prospective analysis.  
J. Pediatr. 96: 814, 1980
99. Kurrle, E., Bhaduri, S., Heimpel, H., Hoelzer, D., Krieger, D., Vanek, E., Kubanek, B.: The efficiency of strict reverse isolation and antimicrobial decontamination in remission induction therapy of acute leukemia.  
Blut 40: 187, 1980
100. Lau, W.K., Young, L.S., Black, R.E., Winston, D.J., Linné, S.R., Weinstein, R.J., Hewitt, W.L.: Comparative efficacy and toxicity of amikacin/carbenicillin versus gentamicin/carbenicillin in leukopenic patients. A randomized prospective trials.  
Am. J. Med. 62: 959, 1977
101. Laufs, R., Fock, R., von Hülst, F.B., Ritter, R.: Transfer of R-factors during antibiotic treatment in the hospital. In: New Criteria for Antimicrobial Therapy: Maintenance of Digestive Tract Colonization Resistance. Eds.: D. van der Waaij, J. Verhoef. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, 1979, S. 74

102. Levine, A.S., Siegel, S.E., Schreiber, A.D., Hause, J., Preisler, H., Goldstein, I.M., Seidler, F., Simon, R., Perry, S., Bennett, J.E., Henderson, E.S.: Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. *N. Engl. J. Med.* 288: 477, 1973
103. Lister, T.A., Whitehouse, J.M.A., Beard, M.E.J., Brearley, R.L., Wrigley, P.F.M., Oliver, R.T.D., Freeman, J.E., Woodruff, R.K., Malpas, J.S., Paxton, A.M., Crowther, D.: Combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia in adults. *Brit. Med. J.* I: 199, 1978
104. Lohrmann, H.P., Goldmann, S.F., Adam, W.: Supportive Therapie der Knochenmarksinsuffizienz. Technische, immunologische und klinische Erfahrungen. *Klin. Wschr.* 53: 595, 1975
105. Lourie, B., McKinnon, B., Kibler, L.: Transtracheal aspiration and anaerobic abscess. *Ann. Int. Med.* 80: 417, 1974
106. Love, L.J., Schimpff, S.C., Hahn, D.M., Young, V.M., Standiford, H.C., Bender, J.F., Fortner, C.L., Wiernik, P.H.: Randomizes trial empiric antibiotic therapy with ticarcillin in combination with gentamicin, amikacin or netilmicin in febrile patients with granulocytopenia and cancer. *Am. J. Med.* 66: 603, 1979
107. Love, L.J., Schimpff, S.C., Schiffer, C.A., Wiernik, P.H.: Improved prognosis for granulocytopenic patients with gram-negative bacteremia. *Am. J. Med.* 68: 643, 1980
108. Lyman, G.H., Williams, C.C., Preston, D.: The use of lithium carbonate to reduce infection and leukopenia during systemic chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 302: 257, 1980
109. Lynch, J.M., Hodges, G.R., Clark, G.M., Dworzack, D.L.: Gram-negative bacteremias. Analysis of factors for clinical assessment of gentamicin resistance. *Arch. Int. Med.* 141: 582, 1981
110. Marget, W.: Präventive und therapeutische Anwendungsmöglichkeiten neuerer Antibiotika. *Münch. med. Wschr.* 121: 1133, 1981
111. Matsaniotis, N., Economou-Maurou, C.: BCG vaccination and profound lymphopenia. *Pediatrics* 34: 138, 1964

112. McCracken, G.H.: Commentary: Assessment of amikacin for pediatric use.  
J. Pediatr. 91: 358, 1977
113. McCullough, J., Weiblen, B.J., Deinard, A.R., Boen, J., Fortuny, I.E., Quie, P.G.: In vitro function and post-transfusion survival of granulocytes collected by continuous-flow centrifugation and by filtration leukapheresis.  
Blood 48: 315, 1976
114. van der Meer, J.W.M., Alleman, M., Boekhout, M.: Infectious episodes in severely granulocytopenic patients.  
Infection 7: 171, 1979
115. van der Meer, J.W.M., van der Broek, P.J.: Infections in compromised patients - diagnostic aspects.  
Neth. J. Med. 22: 108, 1979
116. Melikian, V., Wise, R., Allum, W.H., Wells, W.D.: Mezlocillin and gentamicin in the treatment of infections in seriously ill and immunosuppressed patients.  
J. Antimicrobial Chemoth. 7: 657, 1981
117. Meuret, G., Senn, H.J.: Granulocyten transfusion. Ein Überblick.  
Schweiz. med. Wschr. 105: 225, 1975
118. Miller, T.E., North, D.K.: Clinical infections, antibiotics and immunosuppression.: A puzzling relationship.  
Am. J. Med. 71: 334, 1981
119. Morley, A., Holmes, K., Forbes, I.: Depletion of B lymphocytes in chronic hypoplastic marrow failure (aplastic anemia).  
Aust. N.Z.J. Med. 4: 538, 1974
120. Nachman, J.B., Honig, G.R.: Fever and neutropenia in children with neoplastic disease. An analysis of 158 episodes.  
Cancer 45: 407, 1980
121. Neimann, P.E., Reeves, W., Ray, G., Flournoy, N., Lerner, K.G., Sale, G.E., Thomas, E.D.: A prospective analysis of interstitial pneumonia and opportunistic infection among recipients of allogeneic bone marrow grafts.  
J. Inf. Dis. 136: 754, 1977
122. Neimann, P.E., Thomas, E.D., Reeves, W.C., Ray, C.G., Sale, G.E., Lerner, K.G., Buckner, C.D., Clift, R.A., Storb, R., Weiden, P.L., Fefer, A.: Opportunistic infections and interstitial pneumonia following marrow transplantation for aplastic anemia and hematological malignancy.  
Transplant. Proc. 8: 663, 1976

123. Netzel, R., Haas, R.J., Rodt, H., Kolb, H.J., Belohradsky, B., Thierfelder, S.: Antileukemic, autologous bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia.  
Transplant. Proc. 13: 254, 1981
124. Neu, H.C.: The role of cellular and humoral factors in infections.  
Clin. Haemat. 5: 449, 1976
125. Noel, D.R., Witherspoon, R.P., Storb, R., Atkinson, K., Doney, K., Mickelson, E.M., Ochs, H.D., Warren, R.P., Weiden, P.L., Thomas, E.D.: Does graft-versus-host disease influence the tempo of immunologic recovery after allogeneic human marrow transplantation? An observation on 56 long-term survivors.  
Blood 51: 1087, 1978
126. Nossal, G.: The role of the lymphocyte in preventing bacterial and viral infection.  
In: The Infection-Prone Hospital Patient. Eds.: J.F. Burke, G.Y. Hildick-Smith, Little, Brown & Co, Boston, 1978, S. 25
127. Nowrousian, M.R., Schaefer, U.W., Schmidt, C.G., Haralambi, E., Linzenmeier, G., Hantschke, D., Uhl, S., Beyer, H.: Gnotobiotic results in bone marrow transplantation.  
In: Clinical and Experimental Gnotobiotics, Zbl. Bakt. Supp. 7. Eds.: T.M. Fliedner, H. Heit, D. Niethammer, H. Pflieger. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1979, S. 275
128. Ozawa, A., Freter, R.: Ecological mechanism controlling growth of *Escherichia coli* in continuous flow cultures and in the mouse intestine.  
J. Inf. Dis. 114: 235, 1964
129. Pizzo, P.A., Robichaud, K.J., Wesley, R., Commers, J.R.: Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes.  
Medicine 61: 153, 1982
130. Plaut, M.E., Palaszynski, F., Bjornsson, S., Yates, J.W., Henderson, E.S.: Staphylococcal bacteremia in a "germ-free" unit.  
Arch. Int. Med. 136: 1238, 1976
131. Preisler, H.D., Goldstein, I.M., Henderson, E.S.: Gastrointestinal "sterilization" in the treatment of patients with acute leukemia.  
Cancer 26: 1076, 1970
132. Quie, P.G.: The contribution of polymorphonuclear neutrophils to host resistance.  
In: The Infection-Prone Hospital Patient. Eds.: J.F. Burke, G.Y. Hildick-Smith. Little, Brown & Co, Boston, 1978, S. 1

133. Quinnen, G.V., Kirmani, N., Rock, A.H., Manischewitz, J.F., Jackson, L., Moreschi, G., Santos, G.W., Saral, R., Burns, W.H.: Cytotoxic T cells in cytomegalovirus infection. HLA-restricted T-lymphocyte and non-T-lymphocyte cytotoxic responses correlate with recovery from cytomegalovirus infection in bone-marrow transplant recipients.  
N. Engl. J. Med. 307: 7, 1982
134. Reeves, D.: Sulphonamides and trimethoprim.  
Lancet II: 370, 1982
135. Reinherz, E.L., Parkman, R., Rapoport, J. Rosen, F.S., Schlossman, S.F.: Aberrations of suppressor T cells in human graft-versus-host disease.  
N. Engl. J. Med. 300: 1061, 1979
136. Ribas-Mundo, M., Granena, A., Rozman, C.: Evaluation of a protective environment in the management of granulocytopenic patients: A comparative study.  
Cancer 48: 419, 1981
137. Riehm, H., Gadner, H., Welte, K.: Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes - Erfahrungsbericht nach 6 Jahren.  
Klin. Pädiatr. 189: 89, 1977
138. Rinaldo, C.R., Hirsch, M.S., Black, P.H.: Activation of latent viruses following bone marrow transplantation.  
Transplant. Proc. 13: 669, 1977
139. Ristuccia, A.M., Cunha, B.A.: The aminoglycosides.  
Med. Clin. North Am. 66: 303, 1982
140. Robertson, A.C. Lynch, J., Kay, H.E.M., Jameson, B., Guyer, R.J., Evans, I.L.: Design and use of plastic tents for isolation of patients prone to infection.  
Lancet II: 1376, 1968
141. Robinson, W.A., Hartmann, D.W., Mangalik, A., Morton, N., Joshi, J.H.: Autologous nonfrozen bone marrow transplantation after intensive chemotherapy: a pilot study.  
Acta haemat. 66: 145, 1981
142. Rodriguez, V., Bodey, G.P., Freireich, E.J., McCredie, K.B., Gutterman, J.U., Keating, M.J., Smith, T.L., Gehan, E.A.: Randomized trial of protected environment - prophylactic antibiotics in 145 adults with acute leukemia.  
Medicine 57: 253, 1978

143. Rodt, H.V.. Herstellung und Spezifität heterologer Anti-T-Lymphozyten-Seren und ihre Anwendung im Rahmen der Knochenmarkstransplantation und der Leukämiediagnostik. Habilitationsschrift. Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München, 1978, S. 133-134; 174; 195-198
144. Rodt, H., Netzel, B., Kolb, H.J., Haas, R.J., Wilms, K., Bender-Götze, Ch., Wernet, P., Janka, G., Link, H., Wilmanns, W., Thierfelder, S.: Knochenmarkstransplantation bei akuter Leukämie: Prophylaktische Antiserumbehandlung des Knochenmarks zur Unterdrückung einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion. Blut 43: 113, 1981
145. Rottini, G.D., Cian, F., Tedesco, F., de Nicola, G., Patriarca, P.: Effect of antibodies and complements on the interaction between *Escherichia coli* 0111:B4 and polymorphonuclear leukocytes. Infection 7: 160, 1979
146. Saxon, A., McIntyre, R.E., Stevens, R.H., Gale, R.P.: Lymphocyte dysfunction in chronic graft-versus-host disease. Blood 58: 746, 1981
147. Schimpff, S.C.: Infection prevention during profound granulocytopenia. New approaches to alimentary canal microbial suppression. Ann. Int. Med. 93: 358, 1980
148. Schimpff, S.C., Aisner, J., Wiernik, P.H.: Infection in acute-lymphocytic leukaemia: the alimentary canal as a major source of pathogens. In: *New Criteria for Antimicrobial Therapy: Maintenance of Digestive Tract Colonization Resistance*. Eds.: D. van der Waaij, J. Verhoef. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, 1979, S. 12
149. Schimpff, S.C., Greene, W.H., Young, V.M., Fortner, C.L., Lepsen, L., Cusack, N., Block, J.B., Wiernik, P.H.: Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia. Laminar air flow room reverse isolation with oral, nonabsorbable antibiotic prophylaxis. Ann. Int. Med. 82: 351, 1975
150. Schwarzenberg, L., Mathé, G., Amiel, J.L., Cattani, A., Schneider, M., Schlumberger, J.R.: Study of factors determining the usefulness and complications of leukocyte transfusions. Am. J. Med. 43: 206, 1967
151. Senn, H.J.: Die methodische und klinische Problematik der Leukozyten-Transfusion. Dtsch.med. Wschr. 15: 839, 1975

152. Senn, H.G.: Quantitative Beurteilung der Infektabwehr bei akuten und chronischen Leukosen.  
Therap. Berichte 43: 21, 1971
153. Shooter, R.A., Fuirs, M.C., Cooke, E.M., Breden, A.L., Farrel, S.M.D.: Isolation of Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa and Klebsiella from food in hospitals, canteens and schools.  
Lancet II: 390, 1971
154. Shore, S.L., Black, C.M., Melewicz, F.M., Wood, P.A., Nahmias, J.: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity to target cells infected with type 1 and type 2 herpes simplex virus.  
J. Immunol. 116: 194, 1976
155. Sickles, E.A., Greene, W.H., Wiernik, P.H.: Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients.  
Arch. Int. Med. 135: 715, 1975
156. Sickles, E.A., Young, V.M., Greene, W.H., Wiernik, P.H.: Pneumonia in acute leukemia.  
Ann. Int. Med. 79: 528, 1973
157. Sleijfer, D.T., Muldar, N.H., de Vries-Hospers, H.G., Fidler, V., Nieweg, H.O., van der Waaij, D., van Saene, H.K.F.: Infection prevention in granulocytopenic patients by selective decontamination of the digestive tract.  
Europ. J. Cancer 16: 859, 1980
158. Speck, B., Gluckman, E., Haak, H.L., van Rood, J.J.: Treatment of aplastic anemia by anti-lymphocyte globulin with and without allogeneic bone-marrow infusions.  
Lancet II: 1145, 1977
159. Speck, B., Kissling, M.: Die Filtrationsleukopherese. Eine einfache und billige Methode zur Gewinnung von Granulozyten.  
Schweiz. med. Wschr. 104: 1109, 1974
160. Starke, I.D., Catovsky, D., Johnson, S.A., Donnelly, P., Darrell, J., Goldman, J.M., Galton, D.A.G.: Co-trimoxazole alone for prevention of bacterial infection in patients with acute leukaemia.  
Lancet I: 5, 1982
161. Steingherz, P.G., Rosen, G., Ghavimi, F., Wang, Y., Miller, D.R.: The effect of lithium carbonate on leukopenia after chemotherapy.  
J. Pediatr. 96: 923, 1980
162. Storb, R.: Recent developments in allogeneic marrow transplantation for the treatment of severe aplastic anemia.  
Blut 43: 339, 1981

163. Storb, R., Ochs, H.D., Weiden, P.L., Thomas, E.D.: Immunologic reactivity in marrow graft recipients. *Transplant. Proc.* 8: 637, 1976
164. Storb, R., Prentice, R.L., Buckner, D., Clift, R.A., Appelbaum, F., Deeg, J., Doney, K., Hansen, J.A., Mason, M., Sanders, J.E., Singer, J., Sullivan, K.M., Witherspoon, R.D., Thomas, E.D.: Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N. Engl. J. Med.* 308: 302, 1983
165. Storrington, R.A., McElwain, T.J., Jameson, B., Wilkschaw, E.: Oral non-absorbed antibiotics prevent infection in acute non-lymphoblastic leukaemia. *Lancet* II: 837, 1977
166. Strauss, H.-J.: Begriffe der Reinraumtechnik. In: *Reinraumtechnik. Anwendung in der Medizin.* Hrsg.: W. Sattel, H.-J. Peiper. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1. Auflage, 1977, S. 122
167. Strauss, R.G., Connett, J.E., Gale, R.P., Bloomfield, C.D., Herzig, G.P., McCullough, J. Maguire, L.C., Winston, D.J., Ho, W., Stump, D.C., Miller, W.V., Koepke, J.A.: A controlled trial of prophylactic granulocyte transfusions during initial induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 305: 597, 1981
168. Strauss, R.R., Paul, B.B., Jacobs, A.A., Simmons, C., Searra, A.J.: The metabolic and phagocytic activities of leukocytes from children with acute leukemia. *Cancer Res.* 30: 480, 1970
169. Tattersall, M.H.N., Spiers, A.S.D., Darrell, J.H.: Initial therapy with combination of five antibiotics in febrile patients with leukaemia and neutropenia. *Lancet* I: 162, 1972
170. Yennito, M.C., Gale, R.P., Cline, M.J.: Neutrophil function in bone marrow transplant recipients. *Brit. J. Haem.* 35: 245, 1977
171. Zitel, S., Rodt, H., Huhn, D., Netzel, H., Grosse-Wilde, H., Ganeshaguru, K., Thierfelder, S.: Multi-marker classification of acute lymphoblastic leukemia: evidence for further subgroups and evaluation of their clinical significance. *Blood* 56: 759, 1980
172. Zimm, S.: Welche personellen, betrieblich-organisatorischen und baulich-funktionellen Voraussetzungen sind für eine optimale Krankenhaushygiene notwendig? In: *Bekämpfung des infektiösen Hospitalismus durch antimikrobielle Dekontamination.* Hrsg.: H.P.R. Seeliger, M. Dietrich, W.R. Raff. G. Braun, Karlsruhe, 1977, S. 49

173. Thomas, E.D.: The role of marrow transplantation in the eradication of malignant disease.  
Cancer 49: 1963, 1982
174. Thomas, E.D., Buckner, C.D., Clift, R.A., Fefer, A., Johnson, F.L., Neimann, P.E., Sale, G.E., Sanders, J.E., Singer, J.W., Shulman, H., Storb, R., Weiden, P.L.: Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission.  
N. Engl. J. Med. 301: 597, 1979
175. Trexler, P.C.: The development of isolators.  
Postgrad. Med. J. 52: 545, 1976
176. Vossen, J.M., Dooren, L.J., van der Waaïj, D.: Clinical experience with the control of the microflora.  
In: Airborne Transmission and Airborne Infection. Eds.: J.F.P. Hers, K.C. Winkler. Oosthoek, Utrecht, 1973, S. 549
177. Vossen, J.M., van der Waaïj, D.: Reverse isolation in bone marrow transplantation: ultra-clean room compared with laminar flow technique. I. Isolation systems.  
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 17: 457, 1972
178. de Vries-Hospers, H.G., van der Waaïj, D., Sleijfer, D.T., Mulder, N.H., Nieweg, H.P., van Saene, H.K.F.: Selective decontamination of the digestive tract in granulocytopenic patients: the occurrence of resistance.  
In: New Criteria for Antimicrobial Therapy: Maintenance of Digestive Tract Colonization Resistance. Eds.: D. van der Waaïj, J. Verhoef. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, 1979, S. 271
179. van der Waaïj, D.: Colonization resistance of the digestive tract as a major lead in the selection of antibiotics for therapy.  
In: New Criteria for Antimicrobial Therapy: Maintenance of Digestive Tract Colonization Resistance. Eds.: D. van der Waaïj, J. Verhoef. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, 1979, S. 271
180. van der Waaïj, D.: The colonization resistance of the digestive tract in man and animals.  
In: Clinical and Experimental Gnotobiotics. Zbl. Bakt. Suppl. 7. Eds.: T.M. Fließner, H. Heit, D. Niethammer, H. Pflieger. Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, New York, 1979, S. 155
181. van der Waaïj, D.: The colonization resistance of the digestive tract in experimental animals and its consequences for infection prevention, acquisition of new bacteria and the prevention of spread of bacteria between cage mates.  
In: New Criteria for Antimicrobial Therapy: Maintenance of Digestive Tract Colonization Resistance. Eds.: D. van der Waaïj, J. Verhoef. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, 1979, S. 43

182. van der Waaïj, D., Dooren, L.J.: Laminar-Flow-Isolation für die Behandlung von Patienten mit verminderter Infektionsresistenz: Tierversuche und klinische Anwendungen. In: Reinraumtechnik. Anwendung in der Medizin. Hrsg.: W. Sattel, H.-J. Peiper. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1. Auflage, 1977, S. 102
183. Wade, J.C., Schimpff, S.C., Hargadon, M.T., Fortner, C.L., Young, V.M., Wiernik, P.H.: A comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole plus nystatin with gentamicin plus nystatin in the prevention of infections in acute leukemia.  
N. Engl. J. Med. 304: 1057, 1981
184. Wade, J.C., Schimpff, S.C., Newman, K.A., Wiernik, P.H.: Staphylococcus epidermidis: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia.  
Ann. Int. Med. 97: 503, 1982
185. Watson, J.D.: Lymphokines and the induction of immune responses.  
Transplantation 31: 313, 1981
186. Watson, J.G., Powles, R.L., Lawson, D.N., Morgenstern, G.R., Jameson, B., McElwain, T.J., Judson, I., Lumley, H.: Co-trimoxazole versus non-absorbable antibiotics in acute leukaemia.  
Lancet I: 6, 1982
187. Watson, J.G., Rogers, R., Selwyn, S., Smith, R.G.: Evaluation of Vickers-Trexler isolators in children undergoing bone marrow transplantation.  
Arch. Dis. Child. 52: 563, 1977
188. Weiden, P.L., Flournoy, N. Thomas, E.D., Prentice, R., Fefer, A., Buckner, C.D., Storb, R.: Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts.  
N. Engl. J. Med. 300: 1068, 1979
189. Williams, R.C., Gibbons, R.J.: Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: A mechanism of antigen disposal.  
Science 177: 697, 1972
190. Wilson, J.M., Guiney, D.G.: Failure of oral trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in acute leukemia. Isolation of resistant plasmids from strains of enterobacteriaceae causing bacteremia.  
N. Engl. J. Med. 306: 16, 1982
191. Winston, D.J., Ho, W.G., Howell, C.L., Miller, M.J., Mickey, R., Martin, M.J., Lin, Ch.-H., Gale, R.P.: Cytomegalovirus infections associated with leukocyte transfusions.  
Ann. Int. Med. 93: 671, 1980

192. Winston, D.J., Ho, W.G., Young, L.S., Gale, R.P.: Prophylactic granulocyte transfusions during human bone marrow transplantation.  
Am. J. Med. 19: 206, 1979
193. Winston, D.J., Gale, R.P., Meyer, D.V., Young, L.S.: Infectious complications of human bone marrow transplantation.  
Medicine 58: 1, 1979
194. Winston, D.J., Meyer, D.V., Gale, R.P., Young, L.S.: Further experience with infections in bone marrow transplant recipients.  
Transplant. Proc. 10: 247, 1978
195. Wise, R.: Penicillins and cephalosporins: antimicrobial and pharmacological properties.  
Lancet II: 140, 1982
196. Witherspoon, R.P., Storb, R., Ochs, H.D., Flournoy, N., Kopecky, K.J., Sullivan, K.M., Deeg, H.J., Sosa, R., Noel, D.R., Atkinson, K., Thomas, E.D.: Recovery of antibody production in human allogeneic marrow graft recipients: Influence of time post transplantation, the presence or absence of chronic graft-versus-host disease, and antithymocyte globulin treatment.  
Blood 58: 360, 1981
197. Yates, J.W., Holland, J.F.: A controlled study of isolation and endogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients.  
Cancer 32: 1490, 1973
198. Young, L.S.: Nosocomial infections in the immunocompromised adult.  
Am. J. Med. 70: 398, 1981
199. Young, L.S., Jordan, M.C.: Infection in marrow transplantation: problems and perspectives.  
Transplant. Proc. 10: 259, 1978

## DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. W. Marget danke ich für die  
Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. B.H.  
Belohradsky für die vorbildliche Betreuung der Arbeit  
und für ungezählte, hilfreiche, kritische Anmerkungen.

## LEBENS LAUF

|                            |                                                                                                    |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11.04.1956                 | Geboren in München als Sohn des<br>Ingenieurs Erich Theil und seiner<br>Frau Ingrid, geb. Rogalsky |
| 1962 - 1966                | Besuch der Grundschule in München                                                                  |
| 1966 - 1975                | Besuch des Gymnasiums in München                                                                   |
| 21.06.1975                 | Reifeprüfung am<br>Erasmus-Grasser-Gymnasium in München                                            |
| 01.07.1975                 | Beginn der Wehrdienstzeit in<br>Bogen/Niederbayern                                                 |
| 16.03.1976 -<br>31.10.1976 | Zivildienst im Klinikum rechts der<br>Isar in München                                              |
| 1976 - 1983                | Studium der Medizin an der Ludwig-<br>Maximilians-Universität München                              |
| 25.04.1983                 | 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung                                                                |
| 04.07.1983                 | Approbation als Arzt                                                                               |
| 02.11.1983                 | Beginn der Weiterbildung zum<br>Kinderarzt in der 2. Kinderklinik<br>in Augsburg                   |













